

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局(43)国際公開日  
2004年11月11日(11.11.2004)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 2004/096806 A1(51)国際特許分類: C07D 473/30, 473/18, 473/06, 473/04,  
473/22, A61K 31/52, 31/5377, A61P 43/00, 29/00, 19/02,  
37/06, 1/00, 3/04, 31/18, 35/04, 13/08, 19/10

(21)国際出願番号: PCT/JP2004/006104

(22)国際出願日: 2004年4月27日(27.04.2004)

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ:  
特願2003-125715 2003年4月30日(30.04.2003) JP  
特願2003-352423

2003年10月10日(10.10.2003) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について):住友製薬  
株式会社(SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 5418510 大阪府大阪市中央区道修町  
2丁目2-8 Osaka (JP).

(72)発明者: および

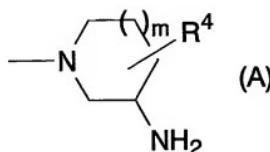
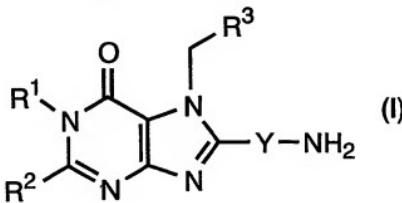
(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 中平 博之

(NAKAHIRA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大  
阪市此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会社内  
Osaka (JP). 方達 均(HOCHIGAI, Hitoshi) [JP/JP]; 〒  
5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 住  
友製薬株式会社内 Osaka (JP).(74)代理人: 五十部 雄(ISOBE, Yutaka); 〒5540022 大阪  
府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会  
社 知的財産部内 Osaka (JP).(81)指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SV, TI, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84)指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可  
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,

(統兼有)

(54)Title: FUSED IMIDAZOLE DERIVATIVE

(54)発明の名称: 総合イミダゾール誘導体



(57) Abstract: A compound represented by the following formula (I), a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of either. The compound has high DPP-IV inhibitory activity and has been improved in safety, toxicity, etc. (I) [In the formula, R<sup>1</sup> represents hydrogen, optionally substituted alkyl, etc.; R<sup>2</sup> represents hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, etc.; R<sup>3</sup> represents hydrogen, optionally substituted aryl, etc.; and -Y-NH<sub>2</sub> represents, e.g., a group represented by the formula (A) (wherein m is 0, 1, or 2; and R<sup>4</sup> is absent or one or two R<sup>4</sup>'s are present, the R<sup>4</sup>'s each independently representing optionally substituted alkyl, etc.).]

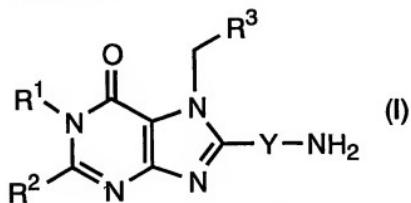


SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア (AM, AZ, BY,  
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,  
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,  
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,  
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).

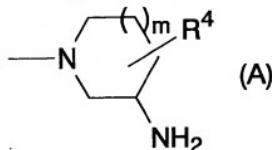
添付公開書類:  
— 国際検査報告書  
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドンスノート」を参照。

## (57) 要約:

DPP-IV 阻害活性が高く、安全性、毒性等で改善された化合物として、下記式 (I) で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を提供する。



[式中、R<sup>1</sup> は水素原子、置換されてもよいアルキル基等を表す。R<sup>2</sup> は水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基等を表す。R<sup>3</sup> は水素原子、置換されてもよいアリール基等を表す。-Y-NH<sub>2</sub> は式 (A)



で表される基等を表す。(m は 0、1 または 2 を表し、R<sup>4</sup> は、存在しないか、1 つまたは 2 つ存在し、各々独立して、置換されてもよいアルキル基等を表す。)]

## 明細書

## 縮合イミダゾール誘導体

5 技術分野

本発明は、医薬として有用な新規な縮合イミダゾールに関する。より詳しくは、ジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-IV) 阻害剤として有効な新規な縮合イミダゾールに関する。更にジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-IV) 阻害剤として有効な新規な縮合イミダゾールを有効成分とする糖尿病治療剤に関する。

10

背景技術

DPP-IVは、体内に広範に存在するセリンプロテアーゼであり、N末端のジペプチドを水解遊離するジペプチジルアミノペプチダーゼの一一種であり、N末端から2番目のアミノ酸がプロリンであるペプチドに特に強く作用することから、プロリルエンドペプチダーゼとも呼ばれている。DPP-IVは内分泌系や神経内分泌系、免疫機能などに関与する様々な生体由来ペプチドを基質とすることが知られている。パンクレアティックポリペプチド (PP) やニューロペプチドY (NPY) 等に代表されるパンクレアティックポリペプチドファミリー、パソアクティブインテスティナルポリペプチド (VIP)、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)、グルコース依存性インスリノトロピックポリペプチド (GIP) や成長ホルモン分泌促進因子 (GRF) 等に代表されるグルカゴン/VIPファミリー、そしてケモカインファミリーなど多くの生理活性ペプチドがDPP-IVの基質となり、活性化/不活性化や代謝促進などの影響をうけることが知られている (J. Langner and S. Ansorge編集 "Cellular Peptidases in Immune Functions and Disease2", Advances in Experimental Medicine and Biology Vol. 477)。

DPP-IVは、GLP-1のN末端から2アミノ酸(His-Ala)を切断する。切断されたペプチドはGLP-1受容体に弱く結合するものの、受容体の活性化作用を有さず、アンタゴニストとして作用することが知られている (L. B. Knudsenら, European Journal of Pharmacology, Vol. 318, p429-435, 1996)。このDPP-IVによるGLP-1の血中にお

ける代謝は非常に迅速であることが知られており、DPP-IVの阻害により血中の活性型GLP-1濃度が上昇する(T. J. Kiefferら, Endocrinology, Vol. 136, p3585-3596, 1995)。GLP-1は糖分の摂取によって腸管から分泌されるペプチドであり、グルコース応答性の膵臓インスリン分泌に対する主要な促進因子である。また、GLP-1は膵臓 $\beta$ 細胞におけるインスリン合成の促進作用や、 $\beta$ 細胞増殖の促進作用を有していることが知られている。さらに、消化管や肝臓、筋肉、脂肪組織などにおいてもGLP-1受容体が発現していることが知られており、GLP-1はこれらの組織において、消化管活動や胃酸分泌、グリコーゲンの合成や分解、インスリン依存性のグルコース取り込みなどに作用することが知られている。したがって、血中GLP-1濃度の上昇により、血糖値に依存したインスリン分泌の促進、膵機能の改善、食後高血糖の改善、耐糖能異常の改善、インスリン抵抗性の改善などの効果がもたらされる2型糖尿病（非インスリン依存性糖尿病）に有効なDPP-IV阻害剤の開発が期待されている(R. A. Pedersonら, Diabetes Vol. 47, p1253-1258, 1998)。

種々のDPP-IV阻害剤が報告されており、例えば国際公開第02/02560号パンフレットでは、ビペラジン環等を有するキサンチン誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。国際公開第02/068420号パンフレットおよび国際公開第03/004496号パンフレットでは、ビペリジン環等を有するキサンチン誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。国際公開第03/024965号パンフレットでは、2-アミノシクロヘキシルアミノ基を含むキサンチン誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。国際公開第02/024698号パンフレットでは、キサンチン誘導体がホスホジエステレースV阻害剤として有効であることが報告されている。

## 25 発明の開示

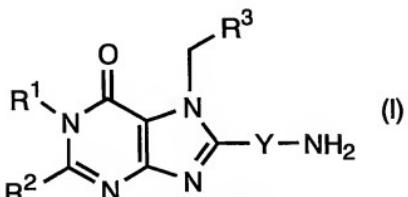
本発明の課題は、優れたDPP-IV阻害活性を有する新規な化合物を提供することにある。

本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意検討した結果、下記化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩（以下必要に応じ本発明

化合物と略称することができる)が優れたDPP-IV阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

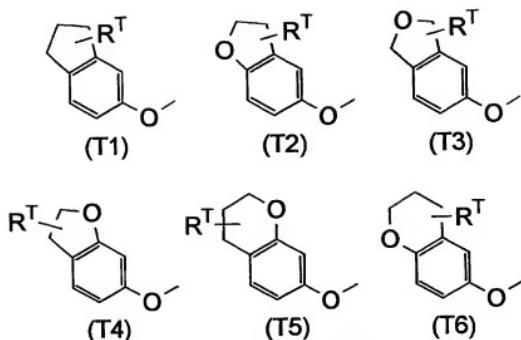
すなわち、本発明は：

5 [1] 式(I)



[式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表す。]

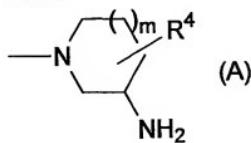
10 R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ホルミル基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルフィニル基、置換されてもよいアリールスルホニル基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシ基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、または置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基を表すか、または下記式（T1）～（T6）で表される基：



(式中、R<sup>T</sup>は、存在しないか、1つまたは複数存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、飽和ヘテロ環基オキシカルボニル基もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つのR<sup>T</sup>が一緒になってメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンもしくはブチニレンを表し、環を構成する1つまたは2つの炭素原子と結合し新たなる環を形成することもできる。)を表し：

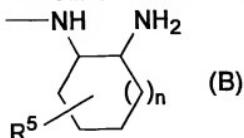
R<sup>3</sup>は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいビニル基、置換されてもよい含素饱和テロ環基または置換されてもよいヘテロアリール基を表す；

$-Y-NH_2$  は、下記式 (A) で表される基、または下記式 (B) で表される基を表す。



15 (式中、mは0、1、または2を表し、R<sup>4</sup>は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラカル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよ

いアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つのR<sup>4</sup>が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)、

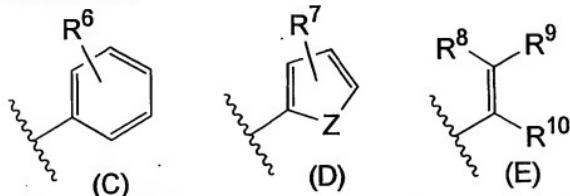


5

(式中、nは0、1、または2を表し、R<sup>5</sup>は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つのR<sup>5</sup>が一緒にになってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)】で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬理上許容される塩、

[2]  $-Y-NH_2$  が式 (A) で表される基であり、m が 1 もしくは 2 であるか  
15 、または、 $-Y-NH_2$  が式 (B) で表される基であり、n が 1 もしくは 2 である  
、 [1] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容され  
る塩、

[3] R<sup>3</sup> が下記式 (C)、(D) または (E) のいずれかの基である、[1]～[2] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。



(式中、Zは、酸素原子、-S(O)p-、または-N(R<sup>1</sup>)<sup>1</sup>-を表し、

R<sup>6</sup> は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、ホルミル基、カルボキシ基、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基を表すか、または2つのR<sup>6</sup> が一緒になってC<sub>1</sub> -<sub>3</sub> アルキレンジオキシ基を表し、

R<sup>7</sup> は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、またはハロアルコキシ基を表し、

R<sup>8</sup> はメチル、エチル、塩素原子、または臭素原子を表し、

R<sup>9</sup> は水素原子、メチル、エチル、塩素原子、または臭素原子を表し、

R<sup>10</sup> は水素原子、メチルまたはエチルを表し、

pは0、1または2を表し、

R<sup>11</sup> は水素原子またはアルキル基を表す。)

[4] R<sup>3</sup> が式(C)もしくは式(B)である[3]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[5] R<sup>3</sup> が式(C)であり、R<sup>6</sup> が、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、C<sub>1</sub> -<sub>3</sub> アルキレンジオキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、ハロアルキルカルボニル基またはシクロアルキルカルボニル基である[4]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[6] R<sup>3</sup> が式(C)であり、R<sup>6</sup> が、1つ存在し、ハロゲン原子である、[4]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[7] R<sup>3</sup> が2-クロロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、2-メチル-5-フルオロフェニル、2-メトキシ-5-フルオロフェニル、または2-シアノ-5-フルオロフェニルである、[4]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[8]  $R^1$ が水素原子、炭素原子数1から3の置換されていてもよいアルキル基、または、置換されてもよいアリール基であり、当該置換されてもよいアルキル基の置換基がフッ素原子、置換されてもよいアロイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基および置換されてもよいアリールオキシ基から選ばれる、[1]～[7]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

[9]  $R^1$ が式： $-R^a - R^b - R^c$ で表される基である、[1]～[7]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。ここで、

10  $R^a$ はアルキレン鎖を、

$R^b$ は単結合またはカルボニル基を、

$R^c$ は置換されてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいアリールオキシ基を表す、

[10]  $R^1$ が水素原子、メチル、またはエチルである、[1]～[7]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[11]  $R^1$ がメチルである、[1]～[7]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[12]  $R^2$ が水素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアロイル基、または置換されてもよいアルキルカルボニル基である、[1]～[11]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[13]  $R^2$ がシアノ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、または置換されてもよいアリールオキシ基である、[1]～[11]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[14]  $R^2$ が置換アリールオキシ基である、[13]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[15]  $R^2$ が置換ヘテロアリールオキシ基である、[1]～[11]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩

[16]  $R^2$ が式(T1)～(T6)で表される基である、[1]～[11]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[17]  $R^2$ が、式： $-O-Tx-O-Ty$  (式中、Oは酸素原子を表し、Txはフェニレン基、ピリジンジイル基、ピリミジンジイル基、またはチオフェンジイル基を表し、Tyは置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよい饱和ヘテロ環基を表す。) で表される基である、[1]～[11]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

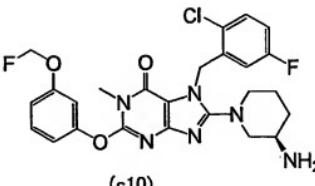
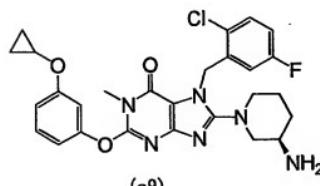
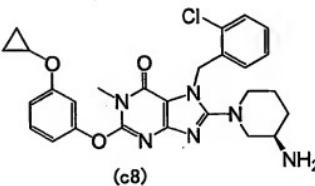
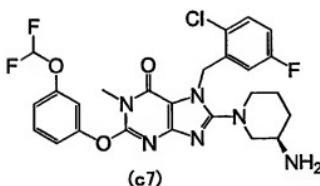
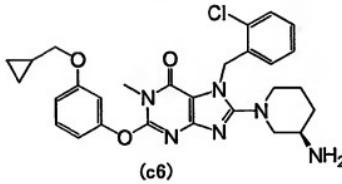
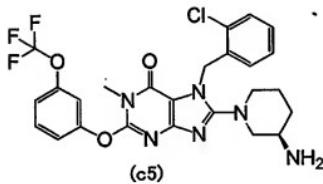
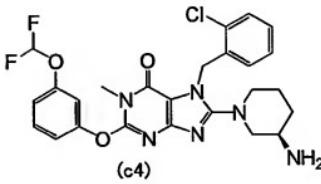
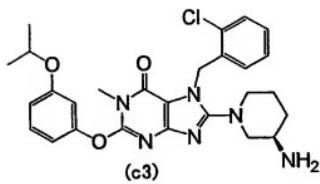
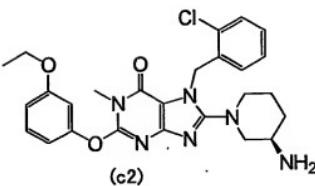
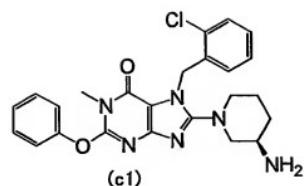
[18] Txがフェニレン基である、[1-7]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[19] Txがm-フェニレンである、[18]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

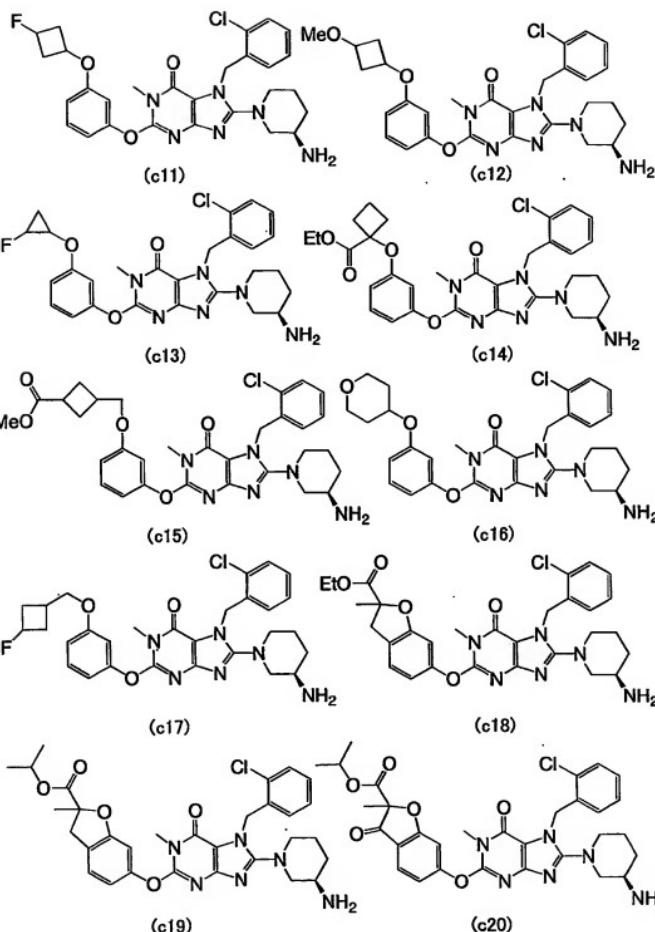
[20] Tyが、置換アルキル基、置換シクロアルキル基、または置換されてもよいシクロアルキルアルキル基である、[19]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[21] Tyで表される基の置換基が、ハログン原子、カルボキシ基、またはアルコキシカルボニル基である、[20]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

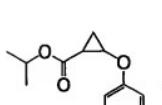
[22] 式(I)で表される化合物が、下記式(c1)～(c36)：



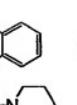
10



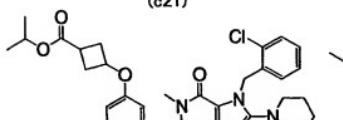
11



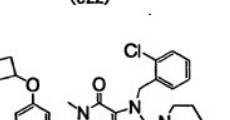
(c21)



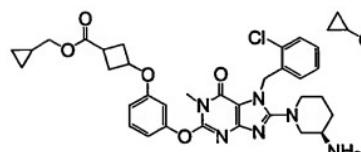
(c22)



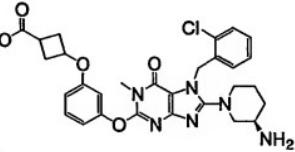
(c23)



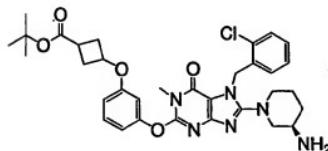
(c24)



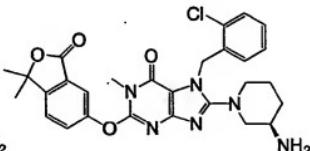
(c25)



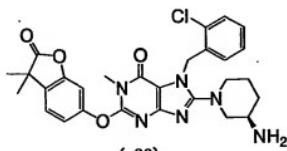
(c26)



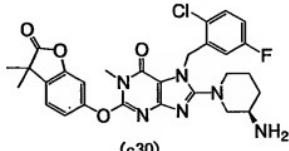
(c27)



(c28)

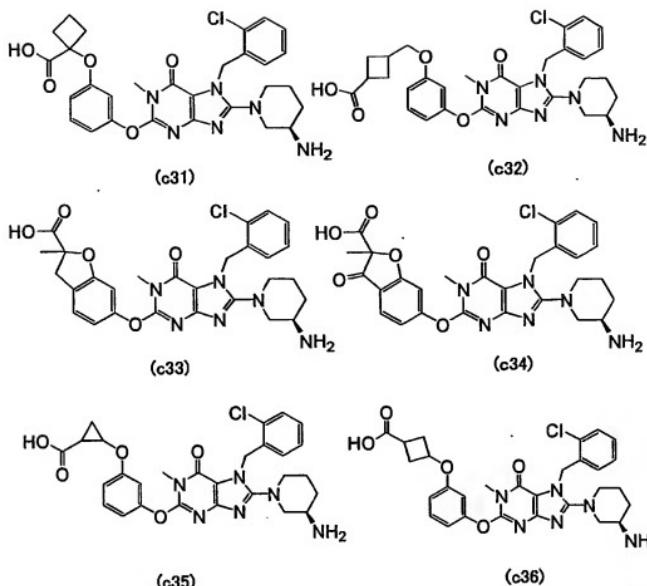


(c29)



(c30)

12



である、[1]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬理学上許容される塩、

[23] [1] ~ [22] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはこれらの薬理学上許容される塩を有効成分として含有する医薬、

[24] [1] ~ [22] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有するジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤、

[25] [1]～[22]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドリッゲ  
10 、またはそれらの薬理学上許容される塩を有効成分として含有する糖尿病治療剤、

[26] ジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤製造のための、[1]～[22]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用、

[27] 糖尿病治療剤の製造のための、[1]～[22] のいずれかに記載の化

合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用、または

[28] 治療を必要とする患者に、[1]～[22]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の有効量を投与することからなる、糖尿病の治疗方法に関する。

5 本発明化合物は、優れたDPP-IV阻害活性を有し、糖尿病治療薬として有用である。特に[16]および[17]に含まれる化合物は、経口吸収性に優れている。

10 発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明をさらに詳細に説明する。

なお、本明細書において、「置換されてもよい」もしくは「置換された」で定義される基における置換基の数は、置換可能であれば特に制限はなく、1または複数である。

15  $R^T$ が複数あるとき、または置換基が複数あるときの複数とは2以上の整数を表し、好ましくは2、3、4または5を表す。さらに好ましくは2または3を表す。

「低級アルキル基」、「低級アルコキシ基」および「低級アルキルカルボニル」のアルキル部分等における「低級」とは、特に記載のない限り炭素数1から6のアルキル基およびアルコキシ基等を表すものとする。

20  $R^1$ および $R^2$ における「置換されてもよいアルキル基」のアルキル基としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシル等が挙げられる。

25  $R^1$ および $R^2$ における「置換されてもよいアルキル基」における置換基としては、例えば(1)ハロゲン原子、(2)置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基、(3)置換されてもよいアロイル基、(4)置換されてもよいアリールアミノカルボニル基、(5)置換されてもよい含窒素ヘテロアリールカルボニル基、(6)置換されてもよい含窒素ヘテロアリールアミノカルボニル基、(7)カルボキシ基、(8)置換されてもよいアルコキシカルボニル基、(9)置換されてもよいカル

パモイル基、(10)置換されてもよいシクロアルキル基、(11)置換されてもよいアリール基、(12)置換されてもよいアリールオキシ基、(13)置換されてもよいアリールスルホニル基、(14)アルキルスルホニル基、(15)置換されてもよいアラルキルスルホニル基、(16)水酸基、または(17)置換されてもよいアルコキシ基等が挙げられる。

(1)ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。

(2)「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基」における含窒素ヘテロアリールとしては、例えば、窒素原子を1から2を有する5から10員環の基が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、インドリルまたはイミダゾ[1,2-a]ピリジル等が挙げられる。

「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基」における置換基としては、例えば

15

(a)水酸基、

(b)ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)、

(c)アルキル基(例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチルまたはヘキシル等が挙げられる。)、

(d)ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)またはアルコキシ基(例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)で置換されたアルキル基(アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルま

たはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、バーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。)、

(e) アルコキシ基(例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)、

(f) ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)またはアルコキシ基(例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)で置換されたアルコキシ基(アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(g) シアノ基、

(h) カルボキシ基、

(i) アルコキカルボニル基(例えば、炭素数1から4のアルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。)、

(j) アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。)で置換されてもよいカルバモイル基(具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。)、

(k) アリール基(例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。)、

または(l) アミノ基等が挙げられる。

30 (3) 「置換されてもよいアロイル基」のアロイル基としては、例えば炭素数11

以下のアリールカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、ベンゾイルまたはナフトイル等が挙げられる。

「置換されてもよいアロイル基」における置換基としては、例えば、

(a)水酸基、

5 (b)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、

(c)アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピル、ブチル、イ  
10 ソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシル等が挙げられる。）、

15 (d)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、バーフルオエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）、

20 (e)アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）、

25 (f)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキ  
30

シ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

5 (g) シアノ基、

(h) カルボキシ基、

(i) アルコキカルボニル基(例えば、炭素数1から4のアルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。)、

10 10 (j) アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。)で置換されてもよいカルバモイル基(具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。)、

15 (k) アルキルスルホニル基(例えば、メタンスルホニル等が挙げられる。)、

(l) メチレンジオキシ、

(m) エチレンジオキシ、

(n) 含空素飽和ヘテロ環基(例えば、ビロリジニル、ビペリジニルまたはモルホニリル等が挙げられる。)、

20 (o) シクロアルキルオキシ基(例えば、低級シクロアルキルオキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数3から10のシクロアルキルオキシ基が挙げられ、更に具体的には、シクロプロビルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロベンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、アダマンチルオキシまたはノルボルニルオキシ等が挙げられる。)で置換されたアルコキシ基(例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、シクロプロビルオキシメトキシ、シクロブチルオキシメトキシまたはシクロプロビルオキシエトキシ等が挙げられる。)、

25 (p) シクロアルキルオキシ基(例えば、低級シクロアルキルオキシ基等が挙げられ、更に具体的には、炭素数3から10のシクロアルキルオキシ基が挙げられ、更に具体的には、シクロプロビルオキシメトキシ、シクロブチルオキシメトキシまたはシクロ

30 プロビルオキシエトキシ等が挙げられる。)、

には、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、アダマンチルオキシまたはノルボルニルオキシ等が挙げられる。）、

または(q)アミノ基等が挙げられる。

- 5 (4) 「置換されてもよいアリールアミノカルボニル基」におけるアリール基としては例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。

「置換されてもよいアリールアミノカルボニル基」における置換基としては、前記(3)の「置換されてもよいアロイル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

- 10 (5) 「置換されてもよい含窒素ヘテロアリールカルボニル基」における含窒素ヘテロアリールとしては、前記(2)の「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール」における含窒素ヘテロアリールとして例示したものが挙げられる。

「置換されてもよい含窒素ヘテロアリールカルボニル基」における置換基としては、前記(2)の「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール」における置換基として例示したものが挙げられる。

- 15 (6) 「置換されてもよい含窒素ヘテロアリールアミノカルボニル基」における含窒素ヘテロアリールとしては、前記(2)の「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール」における含窒素ヘテロアリールとして例示したものが挙げられる。

- 20 「置換されてもよい含窒素ヘテロアリールアミノカルボニル基」における置換基としては、前記(2)の「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール」における置換基として例示したものが挙げられる。

- 25 (8) 「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」におけるアルコキシカルボニル基としては、例えば炭素数1から4のアルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシまたはtert-ブトキシ等)で置換されたカルボニル基が挙げられ、具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニルまたはtert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」における置換基としては、例えば

- 30 (a) 水酸基、

(b)カルボキシ基、

(c)アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチルまたはヘキシリ等が挙げられる。）。

(d)アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）。

(e)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチルまたはtert-ブチル等が挙げられる。）で置換されたカルボニルオキシ基（具体的には、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、2-プロピルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシまたはtert-ブチルカルボニルオキシ等が挙げられる。）。

(f)アルコキシカルボニル基（例えば、炭素数1から4のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-ブロボキシ、ブトキシまたはtert-ブチルオキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。）。

(g)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチルまたはtert-ブチル等が挙げられる。）で置換されたアミノ基、

(h)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチルまたはtert-ブチル等が挙げられる。）で置換されたカルバモイル基、

(i)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチルまたはtert-ブチル等が挙げられる。）で置換されたスルファモイル基、

(j)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチルまたはtert-ブチル等が挙げられる。）で置換されたウレイド基、

(k)アルキルオキシカルボニルオキシ基（例えば炭素数1から4のアルキルオキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-ブロボキシ、ブトキシまたはtert-ブチルオキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニルオキシ基が挙げられる。具体的には、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、2-ブロ

## 20

ポキシカルボニルオキシまたはtert-ブチルオキシカルボニルオキシ等が挙げられる。)、

(I)シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基(例えば炭素数3から10のシクロアルキルオキシ(例えばシクロプロビルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペニチルオキシ、シクロヘキシリオキシ、シクロヘプチルオキシ、アダマンチルオキシまたはノルボルニルオキシ等が挙げられる。)で置換されたカルボニルオキシ基が挙げられる。具体的には、シクロベンチルオキシカルボニルオキシ、シクロヘキシリオキシカルボニルオキシまたはシクロヘプチルオキシカルボニルオキシ等が挙げられる。)、

10 (ii)フェニル、

(iii)5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル、

(iv)5-オキソ-2-テトラヒドロフラニル、

(v)1,3-ジヒドロ-3-オキソ-1-イソベンゾフラニル、

(vi)テトラヒドロフラニル、

15 (vii)含窒素飽和ヘテロ環基(例えば、ピロリジニル、ビペリジニルまたはモルホニリル等が挙げられる。)、

または(viii)ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)等が挙げられる。

(9)「置換されてもよいカルバモイル基」における置換基としてはアルキル基(

20 例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロビル、2-プロビルまたはブチル等が挙げられる。)等が挙げられる。また、該カルバモイル基の2個の置換基が結合して、

例えば、ピロリジン(該ピロリジンはさらに水酸基で置換されていてもよい)、ビペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホ

25 リンジオキシド、または、ビペラジン(該ビペラジンの窒素原子は、メチル、エチルで置換されていてもよい)等の、炭素、窒素、酸素を含んでいてもよい脂肪族ヘテロ環を形成していてもよい。「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、メチルプロ

30 ピルカルバモイル、シクロプロビルカルバモイル、シクロプロビルメチルカルバモ

## 21

イル、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニルまたはモルホリノカルボニル等が挙げられる。

(10) 「置換されてもよいシクロアルキル基」におけるシクロアルキル基としては、例えば炭素数3から10のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば  
5. シクロプロビル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。

「置換されてもよいシクロアルキル基」における置換基としては、アルキル基（  
例えば、メチル、エチル、プロビル、2-プロビル、ブチルまたはtert-ブチル等  
が挙げられる。）、アラルキル基（例えば、ベンジル、2-フェニルエチルまたは  
10 1-ナフチルメチル等が挙げられる）、またはフッ素原子等が挙げられる。

(11) 「置換されてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えば、  
炭素数6から10個のアリール基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニル、1  
-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。

「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、

15 (a)水酸基、

(b)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等  
が挙げられる。）、

(c)アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体  
的的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、  
更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロビル、2-プロビルまたはブチル  
等が挙げられる。）、

(d)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等  
が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、  
具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ

25 、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル  
基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げ  
られ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が  
挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロビル、2-プロビルまた  
はブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、ト

リフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、バーフルオロ

エチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。)、

(e) アルコキシ基 (例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)、

5 (f) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。) またはアルコキシ基 (例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。) で置換されたアルコキシ基 (アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

10 15 (g) 以下の (aa)、(bb) または (cc) で置換されてもよいフェニル基：

(aa) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。) で置換されてもよいアルコキシ基 (アルコキシ部分としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)、

20 (bb) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。) で置換されてもよいアルキル基 (アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。)、

(cc) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)、

(h) シアノ基、

(i) カルボキシ基、

30 (j) アルコキシカルボニル基 (例えば、炭素数 1 から 4 のアルコキシ基 (例えばメ

トキシ、エトキシ、プロボキシまたはブトキシ等が挙げられる。) で置換されたカルボニル基が挙げられ、具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。) 、

(k) アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル

5. 等が挙げられる。) で置換されてもよいカルバモイル基(具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。) 、

(l) アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル等が挙げられる。) 、

(m) メチレンジオキシ、

10 (n) エチレンジオキシ、

または(o) フェニルオキシ等が挙げられる。

(12) 「置換されてもよいアリールオキシ基」のアリールオキシ基としては、例えば、炭素数6から10のアリールオキシ基が挙げられ、具体的には、フェノキシ、1-ナフチルオキシまたは2-ナフチルオキシ等が挙げられる。

15 「置換されてもよいアリールオキシ基」の置換基としては、前記(11)の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

(13) 「置換されてもよいアリールスルホニル基」のアリールスルホニル基としては、例えば、炭素数6から10のアリールスルホニル基が挙げられ、具体的には、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニルまたはナフタレンスルホニル等が挙げられる。

20 「置換されてもよいアリールオキシ基」の置換基としては、前記(11)の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

(14) 「アルキルスルホニル基」のアルキルスルホニル基としては、例えば、炭素数1から6のアルキルスルホニル基が挙げられ、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、2-プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ベンチルスルホニルまたはヘキシルスルホニル等が挙げられる。

25 (15) 「置換されてもよいアラルキルスルホニル基」のアラルキルスルホニル基としては、例えば、置換されてもよいアルキレン鎖(例えば、メチレン、エチレンまたはプロピレン等が挙げられる。置換基としては、例えば、フッ素原子、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、メチル、エチル、プロピルまたは2-プロピル等が挙

## 2 4

げられる。) に、前記(13)の「置換されてもよいアリールスルホニル基」が結合したものが挙げられる。

(17) 「置換されてもよいアルコキシ基」のアルコキシ基としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。

「置換されてもよいアルコキシ基」の置換基としては、前記(8)の「置換されてもよいアルコキカルボニル基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> における「置換されてもよいシクロアルキル基」のシクロアルキル基としては、例えば炭素数3から10のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。

R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> における「置換されてもよいシクロアルキル基」の置換基としては、前記R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> で示される「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての「置換されてもよいシクロアルキル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

R<sup>2</sup> における「ハロゲン原子」としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。

R<sup>2</sup> における「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」のシクロアルキルオキシ基としては、例えば炭素数3から10のシクロアルキルオキシ基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシリオキシ、シクロヘプチルオキシ、アダマンチルオキシまたはノルボルニルオキシ等が挙げられる。

R<sup>2</sup> における「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」の置換基としては、前記R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> における「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての「置換されてもよいシクロアルキル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

R<sup>2</sup> における「置換されてもよいアルケニル基」のアルケニル基としては、例えば炭素数2から6のアルケニル基が挙げられ、具体的には、例えば、ビニル、ブロ

ペニル、メチルプロペニル、ブテニルまたはメチルブテニル等が挙げられる。

R<sup>2</sup>における「置換されてもよいアルケニル基」の置換基としては、

(a)水酸基、

(b)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等  
5 が挙げられる。）、

(c)アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。）、

10 (d)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、バーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）、

20 (e)アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）、

(f)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキ

シ、メトキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(g)以下の(aa)、(bb)または(cc)で置換されてもよいフェニル基：

(aa)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されてもよいアルコキシ基（アルコキシ部分としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）、

(bb)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されてもよいアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。）、

(cc)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、

(h)シアノ基、

(i)カルボキシ基、

(j)アルコキシカルボニル基（例えば、炭素数1から4のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられ、具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。）、

(k)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。）で置換されてもよいカルバモイル基（具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。）、

(l)アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル等が挙げられる。）、または(h)フェニルオキシ等が挙げられる。

$R^2$ における「置換されてもよいアミノ基」の置換基としては、

(a)アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、

更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。)、

(b)アルキルカルボニル基(例えば、低級アルキルカルボニル等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルキルカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、アセチルまたはプロピオニル等が挙げられる。)、

(c)アロイル基(例えば炭素数1-1以下のアリールカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えば、ベンゾイルまたはナフトイル等が挙げられる。)、

(d)アルキルスルホニル基(例えば、炭素数1から4のアルキルスルホニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メタンスルホニルまたはエタンスルホニル等が挙げられる。)、

(e)アリールスルホニル基(例えば炭素数1-0以下のアリールスルホニル基が挙げられ、具体的には、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニルまたはナフタレンスルホニル等が挙げられる。)、

(f)置換されてもよいアリール基(例えば炭素数1-0以下のアリール基が挙げられ、具体的には、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。置換基としてはハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)、アルキル基(例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。)、アルコキシ基(例えば、炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)等が挙げられる。)、

または(g)アラルキル基(例えば、ベンジル、2-フェニルエチルまたは1-ナフチルメチル等が挙げられる)等が挙げられる。

また、置換されてもよいアミノ基には、(b)イミドも挙げられる。「置換されてもよいアミノ基」の具体例としては、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニアミノ、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、ベンゼンスルホニルアミノ、フタルレイミド、スクシンイミドまたはマレイイミド等が挙げら

れる。

R<sup>2</sup> における「置換されてもよいカルバモイル基」の置換基としては、

(a) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、

5. 更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）、

または(b)以下の(aa)、(bb)または(cc)で置換されてもよいアリール基（例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる）が挙げられる。

(aa) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）

(bb) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されてもよいアルコキシ基（アルコキシ部分としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）

(cc) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されてもよいアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）

「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、フェニルカルバモイルまたはフェニルメチルカルバモイル等が挙げられる。

また、該カルバモイル基の 2 個の置換基が結合して、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、またはビペラジン（該ビペラジンの窒素原子は、例えばメチル、エチル、プロピルで置換されてもよい）等の、炭素、窒素、酸素、または硫黄を含んでいてもよい脂肪族ヘテロ環を形成していてもよく、具体的には、ピロリジノカルバモイル、

30 ピペリジノカルバモイルまたはモルホリノカルバモイル等が挙げられる。

R<sup>2</sup> における「置換されてもよいアルコキシ基」におけるアルコキシとしては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。

5 R<sup>2</sup> における「置換されてもよいアルコキシ基」の置換基としては、前記 R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> における「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」における置換基として例示したものが挙げられる

10 R<sup>2</sup> における「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」におけるアルコキシカルボニルとしては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはプロポキシカルボニル等が挙げられる。

15 R<sup>2</sup> における「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」の置換基としては、前記 R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> における「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> における「置換されてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えば、炭素数 6 から 10 個のアリール基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは 2-ナフチル等が挙げられる。

20 R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> における「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、

(a) 水酸基、

(b) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、

25 (c) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）、

(d) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、

30 具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ

、エトキシ、プロボキシまたはブトキシ等が挙げられる。)で置換されたアルキル基(アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2-,2-ジフルオロエチル、バーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。)、

10 (e)アルコキシ基(例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロボキシまたはブトキシ等が挙げられる。)、

15 (f)ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)で置換されたアルコキシ基(アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロボキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシ等が挙げられる。)、

(g)以下の(aa)、(bb)または(cc)で置換されてもよいフェニル基:

20 (aa)ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)で置換されてもよいアルコキシ基(アルコキシ部分としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロボキシまたはブトキシ等が挙げられる。)、

25 (bb)ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)で置換されてもよいアルキル基(アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。)、

(cc)ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)、

30 (h)シアノ基、

(i)カルボキシ基、

(j)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されてもよいアルコキカルボニル基（例えば、炭素数1から4のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられ、具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。）、

(k)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）で置換されてもよいカルバモイル基（具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。）、

(l)アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル等が挙げられる。）、

(m)メチレンジオキシ、

(n)エチレンジオキシ、

(o)置換されてもよいフェニルオキシ基（置換基としてはハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）等が挙げられる。）、

(p)フェニル、

(q)含空素飽和ヘテロ環基（例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホニリルまたはピペラジニル（該ピペラジンの窒素原子は、例えばメチル、エチルまたはブロピルで置換されてもよい）等が挙げられる。）、

(r)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されてもよいシクロアルキルオキシ基（シクロアルキルオキシ部分は例えば、低級シクロアルキルオキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数3から10のシクロアルキルオキシ（例えばシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチ

ルオキシ、シクロヘキシリオキシ、シクロヘプチルオキシ、アダマンチルオキシまたはノルボルニルオキシ等が挙げられる。具体的には、例えば、2-メチルシクロプロビルオキシ、2-フルオロシクロプロビルオキシ、3-メトキシシクロプロチルオキシまたは3-フルオロシクロプロチルオキシ等が挙げられる。)、

5 (s)ジフルオロメチレンジオキシ、

(t)アルケニル基(例えば、炭素数2から6のアルケニル基が挙げられ、具体的には、例えば、ビニル、プロペニル、メチルプロペニル、ブテニルまたはメチルブテニル等が挙げられる。)、

10 (u)ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)で置換されてもよいアルケニル基(例えば、炭素数2から6のアルケニル基が挙げられ、具体的には、例えば、ビニル、プロペニル、メチルプロペニル、ブテニルまたはメチルブテニル等が挙げられる。)、

15 (v)アルキル基(例えば、メチル、エチルまたはプロピル等が挙げられる。)で置換されてもよいアミノ基(具体的には、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ブロピルアミノまたはジメチルアミノ等が挙げられる。)、

(w)アルキルカルボニル基(例えば、低級アルキルカルボニル等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルキルカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、アセチルまたはプロピオニル等が挙げられる。)、

(x)アセトキシ、

20 (y)アルコキシ基(例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)で置換されたアルコキシ基(例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)

25 、  
または(z)シクロアルキルオキシ基(例えば、低級シクロアルキルオキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数3から10のシクロアルキルオキシ基が挙げられ、更に具体的には、シクロプロビルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロベンチルオキシ

## 3 3

、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、アダマンチルオキシまたはノルボルニルオキシ等が挙げられる。) で置換されたアルコキシ基(例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。具体的には、シクロプロピルオキシメトキシ、シクロブチルオキシメトキシまたはシクロプロピルオキシエトキシ等が挙げられる。) 等が挙げられる。

R<sup>2</sup>における「置換されてもよいアリールオキシ基」のアリールオキシ基としては、例えば、炭素数6から10のアリールオキシ基が挙げられ、具体的には、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシまたは2-ナフチルオキシ等が挙げられる。

R<sup>1</sup>における「置換されてもよいアリールオキシ基」の置換基としては、前記R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。また、R<sup>1</sup>における「置換されてもよいアリールオキシ基」における置換基には、前記の他、後に述べる式：-O-Tyとして表される基も含まれる。

R<sup>2</sup>における「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」におけるアリールオキシカルボニル基としては、炭素数7から11のアリールオキシカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルまたは1-ナフチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

R<sup>2</sup>における「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」の置換基としては、前記R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

R<sup>2</sup>における「置換されてもよいアルキル基」としては例えば置換されてもよいアルキレン鎖に置換されてもよいアリール基が結合したものが挙げられる。

「アリール」部分としては例えば、炭素数6から10のアリール基が挙げられ、具体的には、フェニルまたはナフチル等が挙げられる。「置換されてもよいアリール基」部分の置換基としては、前記R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

「置換されてもよいアルキレン鎖」のアルキレン鎖としては例えば、炭素数1から4のアルキレン鎖が挙げられ、具体的には例えば、メチレン、エチレン、トリメチレンまたはテトラメチレン等が挙げられる。「置換されてもよいアルキレン鎖」

## 3 4

部分の置換基としてはアルキル基（例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）またはハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）等が挙げられる。置換基の数としては1または2以上が挙げられる。また、隣接したまたは同一炭素上の2つのアルキル基が結合して炭素数3から10個のシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。）を形成してもよい。

R<sup>2</sup>における「置換されてもよいアラルキルオキシ基」のアラルキル基としては、前記R<sup>2</sup>における「置換されてもよいアラルキル基」におけるアラルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、ベンジルオキシまたは2-フェニルエチルオキシ等が挙げられる。「置換されてもよいアラルキルオキシ基」における「置換されてもよいアリール基」部分の置換基としては、前記R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

R<sup>2</sup>における「置換されてもよいアロイル基」のアロイル基としては、例えば、炭素数7から11のアロイル基が挙げられ、具体的には、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイルまたは2-ナフトイル等が挙げられる。

R<sup>2</sup>における「置換されてもよいアロイル基」の置換基としては、前記R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

R<sup>2</sup>における「置換されてもよいアリールチオ基」のアリールチオ基としては、例えば、炭素数6から10のアリールチオ基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルチオ、1-ナフチルチオまたは2-ナフチルチオ等が挙げられる。

R<sup>2</sup>における「置換されてもよいアリールスルフィニル基」のアリールスルフィニル基としては、例えば、炭素数6から10のアリールスルフィニル基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニルまたは2-ナフチルスルフィニル等が挙げられる。

R<sup>2</sup>における「置換されてもよいアリールスルフィニル基」の置換基としては、前記R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

R<sup>2</sup>における「置換されてもよいアリールスルホニル基」のアリールスルホニル基としては、例えば、炭素数6から10のアリールスルホニル基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルスルホニル、トシリ、1-ナフチルスルホニルまたは2-ナフチルスルホニル等が挙げられる。

R<sup>2</sup>における「置換されてもよいアリールスルホニル基」の置換基としては、前記R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

R<sup>2</sup>における「置換されてもよいアルキルチオ基」のアルキルチオ基としては、例えば、炭素数1から6のアルキルチオ基が挙げられ、具体的には、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、2-プロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ベンチルチオまたはヘキシルチオ等が挙げられる。

R<sup>2</sup>における「置換されてもよいアルキルチオ基」の置換基としては、前記R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>における「置換されてもよいアルキル基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

R<sup>2</sup>における「置換されてもよいアルキルスルフィニル基」のアルキルスルフィニル基としては、例えば、炭素数1から6のアルキルスルフィニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、2-プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、ベンチルスルフィニルまたはヘキシルスルフィニル等が挙げられる。

R<sup>2</sup>における「置換されてもよいアルキルスルフィニル基」の置換基としては、前記R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>における「置換されてもよいアルキル基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

R<sup>2</sup>における「置換されてもよいアルキルスルホニル基」のアルキルスルホニル基としては、例えば、炭素数1から6のアルキルスルホニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、2-プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ベンチルスルホニルまたはヘキシルスルホニル等が挙げられる。

## 3 6

R<sup>2</sup> における「置換されてもよいアルキルスルホニル基」の置換基としては、前記 R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> における「置換されてもよいアルキル基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> における「置換されてもよいヘテロアリール基」のヘテロアリール基としては、例えば空素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 個以上（例えば 1 ないし 4 個）を含む 5 ないし 6 員、単環または多環式の基が挙げられ、好ましくは 5 ないし 6 員、単環または 2 環式のヘテロ環基が挙げられる。具体的には、ピロリル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、フリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、キノリル、イソキノリル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、インドリル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジルまたはジベンゾフラニル等が挙げられる。

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> における「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基としては、例えば、

(1) 水酸基、

(2) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、

(3) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 6 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチルまたはヘキシル等が挙げられる。）、

(4) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、

トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、バーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。)、

(5) アルコキシ基(例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)、

(6) ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)またはアルコキシ基(例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)で置換されたアルコキシ基(アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(7) シアノ基、

(8) カルボキシ基、

(9) アルコキシカルボニル基(例えば、炭素数1から4のアルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。)、

(10) アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。)で置換されてもよいカルバモイル基(具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。)、

または(11)置換されてもよいアリール基(例えば炭素数10以下のアリール基が挙げられ、具体的には、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。置換基としてはハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)、アルキル基(例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1か

ら 6 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシル等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたは  
5. プトキシ等が挙げられる。）等が挙げられる。

R<sup>2</sup> における「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」のヘテロアリール基としては、前記 R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> における「置換されてもよいヘテロアリール基」におけるヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

R<sup>2</sup> における「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」の置換基としては  
10. 、前記 R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> における「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

R<sup>2</sup> における「置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基」のヘテロアリール基としては、前記 R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> における「置換されてもよいヘテロアリール基」におけるヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

R<sup>2</sup> における「置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基」の置換基としては、前記 R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> における「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

R<sup>2</sup> における「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」のヘテロアリール基としては、前記 R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> における「置換されてもよいヘテロアリール基」におけるヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

R<sup>2</sup> における「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」の置換基としては、前記 R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> における「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。また R<sup>2</sup> における「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」における置換基には、前記の他、後に述べる式：-O-Ty として表される基も含まれる。

R<sup>2</sup> における「置換されてもよいアルキルカルボニル基」のアルキルカルボニル基としては、低級アルキルカルボニル等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルキルカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、アセチルまたはプロピオニル等が挙げられる。

20. R<sup>2</sup> における「置換されてもよいアルキルカルボニル基」の置換基としては、ハ

ロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）が挙げられ、具体的には、トリフルオロメチルカルボニルまたはペンタフルオロエチルカルボニル等が挙げられる。

R<sup>2</sup> およびR<sup>3</sup> における「置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基」の含窒素飽

5. 和ヘテロ環基としては、例えば、窒素原子を1から2個有し、更に酸素原子または硫黄原子を有してもよい、5から6員環の飽和ヘテロ環が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ヘキサメチレンイミニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、オキソイミダゾリジニル、ジオキソイミダゾリジニル、オキソオキサゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピリジニル等が挙げられる。

R<sup>2</sup> およびR<sup>3</sup> における「置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基」の置換基としては、例えば、

- 15 (1) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、

- (2) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロビル、2-プロビルまたはブチル等が挙げられる。）、

- (3) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロボキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロビル、2-プロビルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフロエチル、パーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）、

(4) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）、

(5) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、

(6) シアノ基、

または(7) オキソ基等が挙げられる。

R<sup>3</sup>における「置換されてもよいアルキル基」のアルキル基としては、前記R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>における「置換されてもよいアルキル基」におけるアルキル基として例示したものが挙げられる。

R<sup>3</sup>における「置換されてもよいアルキル基」の置換基としては、例えば

(1) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、

(2) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、バーフルオ

ロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。)、

(3) アルコキシ基(例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)、

5 (4) ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)またはアルコキシ基(例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)で置換されたアルコキシ基(アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

10 (5) シアノ基、

(6) カルボキシ基、

(7) アルコキカルボニル基(例えば、炭素数1から4のアルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。)、

15 (8) アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。)で置換されてもよいカルバモイル基(具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。)、

20 (9) アルキルスルホニル基(例えば、メタヌルホニル等が挙げられる。)、または(10) 含窒素飽和ヘテロ環基(例えば、空素原子を1から2個有し、更に酸素原子を有してもよい、5から6員環の飽和ヘテロ環基が挙げられ、具体的には、例えば、ビロリジニル、イミダゾリジニル、ビペリジニルまたはモルホリニル等が挙げられる。)等が挙げられる。

25 R<sup>3</sup>における「置換されてもよいシクロアルキル基」は、前記R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>に

おける「置換されてもよいシクロアルキル基」と同義である。

R<sup>3</sup> における「置換されてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えは、炭素数 6 から 10 個のアリール基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは 2-ナフチル等が挙げられる。好ましくは、フェニルが挙げられる。

R<sup>3</sup> における「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、例えば、

(1) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、

(2) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。）、

(3) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ

、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロボキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、バーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）、

(4) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロボキシまたはブトキシ等が挙げられる。）、

(5) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロボキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭

素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロボキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロボキシまたはエトキシプロボキシ等が挙げられる。）、

(6) シアノ基、

(7) アルコキシカルボニル基（例えば、炭素数 1 から 4 のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロボキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。）、

(8) アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。）で置換されてもよいカルバモイル基（具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。）、

(9) アルキル基（例えば、メチル、エチルまたはプロピル等が挙げられる。）で置換されてもよいアミノ基（具体的には、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノまたはジメチルアミノ等が挙げられる。）、

(10) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子または塩素原子等が挙げられる。）で置換されてもよいフェニル基（具体的には、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-, 3-ジフルオロフェニル、3-, 5-ジフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニルまたは4-クロロフェニル等が挙げられる。）、

(11) フッ素原子で置換されてもよいシクロアルキル基（具体的には、シクロプロピル、2-フルオロシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。）、

(12) フッ素原子で置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基（具体的には、シクロプロピルカルボニル、2-フルオロシクロプロピルカルボニルまたはシクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル等が挙げられる。）、

(13) カルボキシ基、

(14) ピロリジニル基、

- (15) ピペリジル基、
- (16) モルホリニル基、
- (17) ピペラジニル基、
- (18) メチレンジオキシ、

5. または(19) エチレンジオキシ等が挙げられる。

$R^3$ における「置換されてもよいビニル基」の置換基としては、(1)ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)、(2)アルキル基(例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。)等が挙げられる。置換されたビニル基の具体例としては、1-ブロピレン、2-メチル-1-ブロピレンまたは2-クロロ-1-ブロピレン等が挙げられる。

15  $R^3$ における「置換されてもよいヘテロアリール基」のヘテロアリール基としては、前記 $R^1$ および $R^2$ における「置換されてもよいヘテロアリール基」におけるヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

$R^3$ における「置換されてもよいヘテロアリール基」の置換基としては、前記 $R^1$ および $R^2$ における「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

20  $R^4$ および $R^5$ における「ハロゲン原子」としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。

$R^4$ および $R^5$ における「置換されてもよいアルコキシ基」のアルコシキ基としては例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブロキシ等が挙げられる。

25  $R^4$ および $R^5$ における「置換されてもよいアルコキシ基」の置換基としては、前記 $R^2$ における「置換されてもよいアルコキシ基」における置換基として例示したものが挙げられる。

30  $R^4$ および $R^5$ における「置換されてもよいアルキル基」のアルキル基としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば

、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には  
、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる

R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> における「置換されてもよいアルキル基」の置換基としては、例  
えば

(1) 水酸基、

(2) アミノ基、

(3) シアノ基、

(4) ハログン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子  
等が挙げられる。）、

(5) アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が  
挙げられる。）、

(6) 以下の(a)、(b)、(c)、(d)、または(e)のいずれかで置換されてもよいアミ  
ノ基：

(a) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具  
体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ  
、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチ  
ル等が挙げられる。）、

(b) アルキルカルボニル基（例えば、低級アルキルカルボニル等が挙げられ、具  
体的には炭素数 1 から 4 のアルキルカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、ア  
セチルまたはプロピオニル等が挙げられる。）、

(c) アロイル基（例えば炭素数 1 以下）のアリールカルボニル基が挙げられ、具  
体的には、例えば、ベンゾイルまたはナフトイル等が挙げられる。）、

(d) アルキルスルホニル基（例えば、炭素数 1 から 4 のアルキルスルホニル基が挙  
げられ、具体的には、例えば、メタンスルホニルまたはエタンスルホニル等が挙  
げられる。）、

(e) アリールスルホニル基（例えば炭素数 1 以下）のアリールスルホニル基が挙  
げられ、具体的には、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニルまたはナフタレン  
スルホニル等が挙げられる。）

（具体的には、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ

、メチルエチルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノまたはメチカルボニルアミノ、エチカルボニルアミノ、ベンゼンスルホニルアミノ等が挙げられる。）、

5 または（7）含窒素飽和ヘテロ環基（例えば、空素原子を1から2個有し、更に酸素原子を有してもよい、5から6員環の飽和ヘテロ環が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリジニル、イミダソリジニル、ビペリジニルまたはモルホリニル等が挙げられる。）等が挙げられる。

R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> における「置換されてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。

10 R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> における「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、例えば、

（1）ハログン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、

15 （2）アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）、

または（3）アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピルまたは2-ブロピル等が挙げられる。）等が挙げられる。

R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> における「置換されてもよいアラルキル基」は、前記R<sup>2</sup> における「置換されてもよいアラルキル基」と同義である。

20 R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> における「置換されてもよいアミノ基」の置換基としては、例えば、

（1）アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。）、

25 （2）アルキカルボニル基（例えば、低級アルキカルボニル等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルキカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、アセチルまたはプロピオニル等が挙げられる。）、

（3）アロイル基（例えば炭素数1-1以下のアリールカルボニル基が挙げられ、具

体的には、例えば、ベンゾイルまたはナフトイル等が挙げられる。)、

(4) アルキルスルホニル基(例えば、炭素数1から4のアルキルスルホニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メタンスルホニルまたはエタンスルホニル等が挙げられる。)、

5 (5) アリールスルホニル基(例えば炭素数10以下のアリールスルホニル基が挙げられ、具体的には、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニルまたはナフタレンスルホニル等が挙げられる。)、

10 または(6) アルコキシカルボニルメチル(該メチル炭素原子は、1または2つのアルキル基(メチル、エチル、プロピルまたは2-ブロピル等)で置換されてもよく、当該メチル炭素原子上の2つのアルキル基が結合して、当該メチル炭素原子と共にシクロプロピル、シクロブチルまたはシクロヘンチルを形成してもよい。)等が挙げられる。

15 R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>における「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」のアルコキシカルボニル基としては、例えば、炭素数1から4のアルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブロキシ等が挙げられる。)で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。

20 R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>における「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」の置換基としては、前記R<sup>2</sup>における「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

25 R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>における「置換されてもよいカルバモイル基」の置換基としては、具体的には、例えば、アルキル基(例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。)等が挙げられる。「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルまたはエチルメチルカルバモイル等が挙げられる。

30 また、該カルバモイル基の2個の置換基が結合して、ビロリジン、ビペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、またはビペラジン(該ビペラジンの空素原子は、例えばメチル、エチルまたは

プロピルで置換されてもよい) 等の、炭素、窒素、酸素、または硫黄を含んでいてもよい脂肪族ヘテロ環を形成していてもよく、具体的には、ピロリジノカルバモイル、ピペリジノカルバモイルまたはモルホリノカルバモイル等が挙げられる。

R<sup>4</sup> またはR<sup>5</sup> が2個存在するときは同一または、異なる炭素上にあってよい。

5 2つのR<sup>4</sup> またはR<sup>5</sup> が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成するとは、同一または異なる炭素を介して、スピロ環もしくはビシクロ環を形成することという。

R<sup>6</sup> における「ハログン原子」としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。

10 R<sup>6</sup> における「アルキルチオ基」としては、例えば、炭素数1から4のアルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。)で置換されたチオ基が挙げられる。具体的には例えば、メチルチオ、エチルチオまたはブロピルチオ等が挙げられる。

15 R<sup>6</sup> における「アルキルスルフィニル基」としては、例えば、炭素数1から4のアルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。)で置換されたスルフィニル基が挙げられる。具体的には例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルまたはブロピルスルフィニル等が挙げられる。

20 R<sup>6</sup> における「アルキルスルホニル基」としては、例えば、炭素数1から4のアルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。)で置換されたスルホニル基が挙げられる。具体的には例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルまたはブロピルスルホニル等が挙げられる。

25 R<sup>6</sup> における「アルキル基」としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチルまたはヘキシル等が挙げられる。

30 R<sup>6</sup> における「ハロアルキル基」としては、ハログン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)で置換されたアルキル基(アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げ

られ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。) が挙げられ、具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチルまたはパーフルオロエチル等が挙げられる。

R<sup>6</sup> における「シクロアルキル基」としては、例えば炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。

R<sup>6</sup> における「アルコキシ基」としては、例えば、炭素数 1 から 4 のアルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。) で置換されたオキソ基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。

R<sup>6</sup> における「ハロアルコキシ基」としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。) で置換されたアルコキシ基(アルコキシ部分としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシまたはプロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。) が挙げられ、具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシ等が挙げられる。

R<sup>6</sup> における「置換されてもよいアミノ基」の置換基としては、アルキル基(例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。) が挙げられる。「置換されてもよいアミノ基」の具体例としては、例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノまたはプロピルアミノ等が挙げられる。

R<sup>6</sup> における「置換されてもよいカルバモイル基」の置換基としては、具体的には、例えば、アルキル基(例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピルまたはブチル等が挙げられる。) が挙げられる。「置換されてもよいカルバモ

イル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルまたはエチルメチルカルバモイル等が挙げられる。

R<sup>6</sup>における「アルコキシカルボニル基」としては、例えば、炭素数1から4のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたは2-プロピルオキシカルボニル等が挙げられる。）、

R<sup>6</sup>における「置換されてもよいアルキルカルボニル基」のアルキルカルボニル基としては、低級アルキルカルボニル等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルキルカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、アセチルまたはプロピオニル等が挙げられる。

R<sup>6</sup>における「置換されてもよいアルキルカルボニル基」の置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）が挙げられ、具体的には、トリフルオロメチルカルボニルまたはベンタフルオロエチルカルボニル等が挙げられる。

R<sup>6</sup>における「シクロアルキルカルボニル基」としては、炭素数3から10のシクロアルキル基（例えば、シクロプロビル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシリ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、シクロプロビルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、アダマンチルカルボニルまたはノルボルニルカルボニル等が挙げられる。

R<sup>6</sup>における「置換されてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えば、炭素数6から10個のアリール基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。

R<sup>6</sup>における「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、  
(1) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、  
(2) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ

## 5 1

、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロビル、2-プロビルまたはブチル等が挙げられる。）、

(3) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロビル、2-プロビルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、バーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）、

(4) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）、

(5) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、

(6) シアノ基、

(7) メチレンジオキシ、

または(8)エチレンジオキシ等が挙げられる。

R<sup>6</sup>における「置換されてもよいヘテロアリール基」におけるヘテロアリール基

としては、例えば窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以

上（例えば1ないし4個）を含む5ないし6員、単環または多環式の基が挙げられ、好ましくは5ないし6員、単環または2環式のヘテロ環基が挙げられる。具体的には、ピロリル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフランイル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、フリル、オキサゾリル、チアゾリルまたはイソオキサゾリル等が挙げられる。

5 「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基としては、例えば、

(1) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、

(2) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロビル、2-プロビル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシル等が挙げられる。）、

(3) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロビル、2-プロビルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、バーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）、

(4) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）、

(5) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルコ

キシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、

または（6）シアノ基等が挙げられる。

R<sup>6</sup>における「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基」における含窒素ヘテロアリールとは、例えば、1から2個の窒素原子を有する5から6員環の基が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニルまたはピリダジニル等が挙げられる。

R<sup>6</sup>における「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基」における置換基としては、例えば、

（1）ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、

（2）アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチルまたはヘキシル等が挙げられる。）、

（3）ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、バーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）、

(4) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）、

(5) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子

5. 等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、

または（6）シアノ基等が挙げられる。

15 R<sup>6</sup>における「C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキレンジオキシ基」としては、例えばメチレンジオキシ、エチレンジオキシまたはプロピレンジオキシ等が挙げられる。

R<sup>7</sup>における「ハロゲン原子」としては、前記R<sup>6</sup>における「ハロゲン原子」として例示したものが挙げられる。

20 R<sup>7</sup>における「アルキル基」としては、前記R<sup>6</sup>における「アルキル基」として例示したものが挙げられる。

R<sup>7</sup>における「ハロアルキル基」としては、前記R<sup>6</sup>における「ハロアルキル基」として例示したものが挙げられる。

R<sup>7</sup>における「シクロアルキル基」としては、前記R<sup>6</sup>における「シクロアルキル基」として例示したものが挙げられる。

25 R<sup>7</sup>における「アルコキシ基」としては、前記R<sup>6</sup>における「アルコキシ基」として例示したものが挙げられる。

R<sup>7</sup>における「ハロアルコキシ基」としては、前記R<sup>6</sup>における「ハロアルコキシ基」として例示したものが挙げられる。

30 R<sup>1～1</sup>における「アルキル基」としては、前記R<sup>6</sup>における「アルキル基」として例示したものが挙げられる。

R<sub>a</sub>における「アルキレン鎖」としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン等が挙げられる。

R<sub>c</sub>における「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいアルコキシ基」、「置換されてもよいアリール基」および「置換されてもよいアリールオキシ基」は、それぞれ前記R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> における「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいアルコキシ基」、「置換されてもよいアリール基」および「置換されてもよいアリールオキシ基」と同義である。

R<sup>T</sup>における「ハロゲン原子」としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子等が挙げられる

R<sup>T</sup>における「置換されてもよいアルキル基」のアルキル基としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、またはヘキシル等が挙げられる。

R<sup>T</sup>における「置換されてもよいアルキル基」における置換基としては、例えばアルコキカルボニル基（例えば、メトキカルボニルまたはエトキカルボニル等が挙げられる。）等が挙げられる。

R<sup>T</sup>における「置換されてもよいアルコキシ基」のアルコキシ基としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、またはtert-ブトキシ等が挙げられる。

R<sup>T</sup>における「置換されてもよいアルコキシ基」における置換基としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子等が挙げられる。）等が挙げられる。

R<sup>T</sup>における「置換されてもよいアルコキカルボニル基」におけるアルコキカルボニル基としては、例えば炭素数1から4のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-ブロボキシ、ブトキシ、またはtert-ブトキシ等）で置換されたカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えばメトキカルボニル、エトキカルボニル、プロポキカルボニル、2-ブロボキカルボニル、またはtert-

rt-ブキシカルボニル等が挙げられる。

R<sup>T</sup>における「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」における置換基としては、例えばシクロアルキル基（例えば炭素数3から6のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、例えばシクロプロビル、シクロブチル、シクロベンチル、またはシクロヘキシル等が挙げられる。）等が挙げられる。

R<sup>T</sup>における「飽和ヘテロ環基オキシカルボニル基」における飽和ヘテロ環基としては、例えば、酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子を1つまたは2つ有する、5から6員環の飽和ヘテロ環基が挙げられ、具体的には、例えばテトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルなどが挙げられる。

R<sup>T</sup>における「置換されてもよいカルバモイル基」における置換基としてはアルキル基（例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロビル、2-ブロビル、またはブチル等が挙げられる。）等が挙げられる。「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、またはメチルプロビルカルバモイル等が挙げられる。

2つのR<sup>T</sup>が一緒になってメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、もしくはブテニレンを表し、環を構成する1つまたは2つの炭素原子と結合し新たな環を形成するとは、同一または異なる炭素を介して、スピロ環もしくはビシクロ環を形成することという。

R<sup>2</sup>が式：-O-T<sub>x</sub>-O-T<sub>y</sub>を表す時、T<sub>x</sub>として表されるフェニレン基、ビリジンジイル基、ビリミジンジイル基、およびチオフェンジイル基の結合位置は、結合が可能な原子上であればいずれの位置でもよい。

T<sub>y</sub>における「置換されてもよいアルキル基」のアルキル基としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロビル、2-ブロビル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、3-ベンチル、またはヘキシル等が挙げられる。

T<sub>y</sub>における「置換されてもよいアルケニル基」のアルケニル基としては、例えば炭素数2から6のアルケニル基が挙げられ、具体的には、例えば、ビニル、プロ

ペニル、メチルプロペニル、ブテニル、またはメチルブテニル等が挙げられる。

Tyにおける「置換されてもよいシクロアルキル基」におけるシクロアルキル基としては、例えば炭素数3から6のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル等が挙げられる。

Tyにおける「置換されてもよいシクロアルキルアルキル基」におけるシクロアルキルアルキル基としては、例えば炭素数3から6のシクロアルキル基で置換された炭素数1から4のアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロプロピルブチル、シクロブチルメチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルメチル、またはシクロヘキシルメチル等が挙げられる。

Tyにおける「置換されてもよい飽和ヘテロ環基」における飽和ヘテロ環基としては、例えば、酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子を1つまたは2つ有する、5から6員環の飽和ヘテロ環基が挙げられ、具体的には、例えばテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロジオキソチオピラニル、ピロリジニル、ピベリジル、ピペラジル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、またはチアゾリジニルなどが挙げられる。

Tyにおける「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいアルケニル基」、「置換されてもよいシクロアルキル基」、「置換されてもよいシクロアルキルアルキル基」、および「置換されてもよい飽和ヘテロ環基」における置換基としては、例えば、

(1) 水酸基、  
(2) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子等が挙げられる。）、

(3) オキソ基、  
(4) シアノ基、  
(5) カルボキシ基、  
(6) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピル、ブチル、

イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、またはヘキシル等が挙げられる。)、

(7) ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子等が挙げられる。)、アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、またはtert-ブトキシ等が挙げられる。)、水酸基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルまたはtert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。)、またはシクロアルコキシ基(例えば、シクロプロビルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロベンチルオキシ、またはシクロヘキシルオキシ等が挙げられる。)で置換されたアルキル基(アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピル、またはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、バーフルオロエチル、メトキシメチル、ヒドロキシメチル、カルボキシメチル、エトキシカルボニル、またはシクロプロポキシメチル等が挙げられる。)、

(8) アルコキシ基(例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、またはtert-ブトキシ等が挙げられる。)、

(9) アルコキシカルボニル基(例えば、炭素数1から4のアルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、またはtert-ブトキシ等が挙げられる。)で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、またはtert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。)、

(10) ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子等が挙げられる。)またはシクロアルキル基(例えば炭素数3から6のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロビル、シクロブチル、シクロベンチル、またはシクロヘキシル等が挙げられる。)で置換されたアルコキシカルボニル基(具体的には、フルオロメトキシカルボニル、ジフルオロメトキシカ

ルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、フルオロエトキシカルボニル、またはシクロプロピルメトキシカルボニル等が挙げられる。)、

(11) シクロアルコキシカルボニル基(例えば、シクロプロピルオキシカルボニル等が挙げられる。)、

5 (12) 飽和ヘテロ環基オキシカルボニル基(例えば、酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子を1つまたは2つ有する、5から6員環の飽和ヘテロ環基オキシ基で置換されたカルボニル基が挙げられ、具体的にはテトラヒドロフラニルオキシカルボニルまたはテトラヒドロピラニルオキシカルボニルなどが挙げられる。)、

(13) カルバモイル基、

10 (14) アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピル、またはブチル等が挙げられる。)で置換されてもよいカルバモイル基(該カルバモイル基の2個の置換基が結合して、例えば、ピロリジン、ピペリジン、またはモルホリン等の、炭素、窒素、酸素を含んでいてもよい脂肪族ヘテロ環を形成していてもよい。具体例としては、例えば、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ピロリジノカルボニル、またはモルホリノカルボニル等が挙げられる。)、

(15) アルキル基(例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、またはtert-ブチル等が挙げられる。)、シクロアルキル基(例えば炭素数3から6のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル等が挙げられる。)、またはアルコキシ基(例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、またはブトキシ等が挙げられる。)で置換されたスルホニルカルバモイル基(具体的には、メチルスルホニルカルバモイル、シクロプロピルスルホニルカルバモイル、またはメトキシスルホニルカルバモイル等が挙げられる。)、

(16) アルキルカルボニル基(例えば、メチルカルボニル等が挙げられる。)、

(17) アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル等が挙げられる。)、

(18) シクロアルキリデン基（例えば、シクロプロピリデン、シクロブチリデン、シクロペンチリデン、またはシクロヘキシリデンなどが挙げられる。）、

(19) テトラヒドロピラニリデン、

(20) テトラヒドロピラニル、

5 (21) ヘテロアリール基（例えば空素原子、硫黄原子、および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上（例えば1ないし4個）を含む5ないし6員、単環または多環式の基が挙げられ、好ましくは5ないし6員で単環のヘテロ環基が挙げられる。具体的には、ピロリル、チエニル、フリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、トリアゾリル、トリアジニル、またはテトラゾリル等が挙げられる。）、

(22) アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ等が挙げられる。）、

15 (23) アルキルアミノカルボニルオキシ基（例えば、ジメチルアミノカルボニルオキシ等が挙げられる。）、または

(24) アルコキカルボニルアミノ基（例えば、メトキシカルボニルアミノ等が挙げられる。）等が挙げられる。

20 R<sup>1</sup>としては、好ましくは、例えば水素原子、メチル、またはエチル等が挙げられ、さらに好ましくはメチルが挙げられる。

25 R<sup>3</sup>としては、好ましくは、例えばハロゲン原子で置換されたフェニル基が挙げられ、さらに好ましくは2-クロロフェニルが挙げられる。この他、2-クロロ-5-フルオロフェニル、2-メチル-5-フルオロフェニル、2-メトキシ-5-フルオロフェニル、または2-シアノ-5-フルオロフェニルも、好ましいR<sup>3</sup>として挙げられる。

R<sup>2</sup>としては、好ましくは、例えば置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいヘテロアリールオキシ基、または式(T1)～(T6)で表される基等が挙げられ、さらに好ましくは置換フェニル基、または式(T1)～(T6)で表される基が挙げられる。

30 上記、置換フェノキシ基における置換基としては、好ましくは、例えば式：-O

## 6 1

-Tyで表される基等が挙げられ、好適にはm一位で置換したものが挙げられる。

Tyとしては、好ましくは、例えば置換アルキル基、置換シクロアルキル基、または置換されてもよいシクロアルキルアルキル基等が挙げられる。

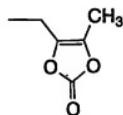
さらに、これら置換アルキル基、置換シクロアルキル基、および置換シクロアルキルアルキル基における置換基としては、好ましくは、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子等が挙げられる。）、またはアルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、sec-ブロキシカルボニル、またはtert-ブロキシカルボニル等が挙げられる。）等が挙げられる。

10

「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解されて、本発明化合物（I）を再生することができるもの、具体的には、例えば式（I）で表される化合物のアミノ基：-NH<sub>2</sub>が、-NHQに誘導された化合物等が挙げられる。ここで、Qは、以下の意義を有する。

15

(1)

(2) -COR<sup>1 7</sup>(3) -COO-CR<sup>1 8</sup>(R<sup>1 9</sup>)-OCOR<sup>2 0</sup>(4) -COOR<sup>2 1</sup>

20

[式中、R<sup>1 7</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、または置換されてもよいフェニル基もしくはナフチル基などのアリール基を表す。R<sup>1 8</sup>およびR<sup>1 9</sup>は独立して水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を表す。R<sup>2 0</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、前記のアリール基またはベンジル基を表す。R<sup>2 1</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはベンジル基を表す。]

25

好ましいQとしては、(1)の基および(3)の基が挙げられる。(3)の基の好ましいものとして、R<sup>1 8</sup>が水素原子であり、R<sup>1 9</sup>が水素原子、メチルまたはエチルであり、R<sup>2 0</sup>が水素原子、メチルまたはエチルであるものが挙げられる。これらの

## 62

化合物は、常法に従って製造することができる(例えばJ. Med. Chem. 35, 4727 (1992)、WO 01/40180等)。また、プロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発 第7巻 分子設計」第163頁から第198頁に記載されているような、生理的条件で元の化合物に変化するものであってもよい。

5

「薬学上許容される塩」としては、例えば塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩または硝酸塩等の無機酸塩、または酢酸塩、プロピオン酸塩、シウ酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸塩またはアスコルビン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

10

また、本発明には、式(I)で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の水和物またはエタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。さらに、本発明には、本発明化合物(I)のあらゆる互変異性体、存在するあらゆる立体異性体、およびあらゆる態様の結晶形のものも包含している。

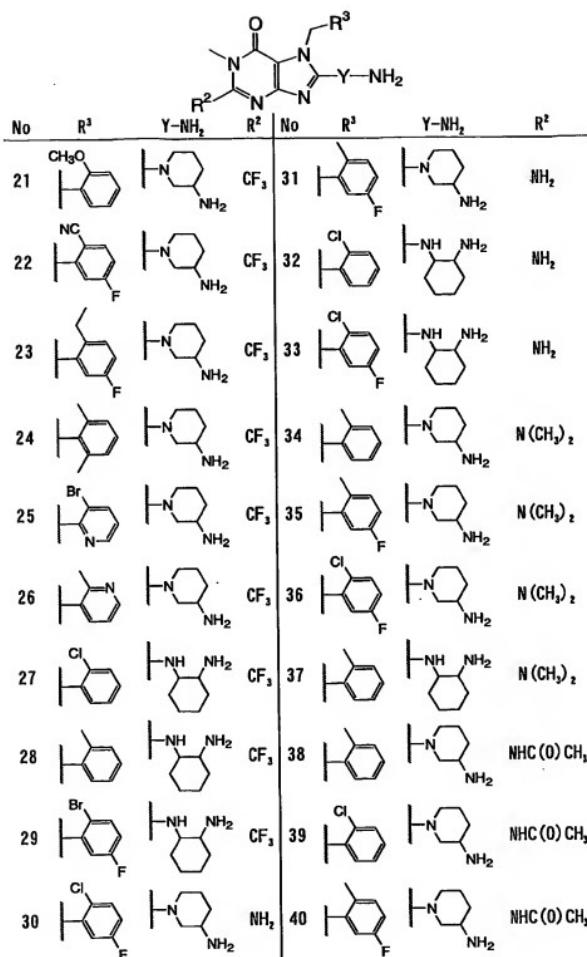
15

次に本発明の化合物を例示するが、本発明化合物はこれらに限定されない。

## 6 3

No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
1			H	11			CF <sub>3</sub>
2			H	12			CF <sub>3</sub>
3			H	13			CF <sub>3</sub>
4			H	14			CF <sub>3</sub>
5			CH <sub>3</sub>	15			CF <sub>3</sub>
6			CH <sub>3</sub>	16			CF <sub>3</sub>
7			CH <sub>3</sub>	17			CF <sub>3</sub>
8			CH <sub>3</sub>	18			CF <sub>3</sub>
9			CH <sub>3</sub>	19			CF <sub>3</sub>
10			CH <sub>3</sub>	20			CF <sub>3</sub>

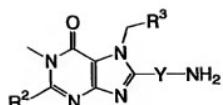
64



## 65

No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
41			NHC(0)CH <sub>3</sub>
42			NHC(0)CH <sub>3</sub>
43			NHS(0) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
44			NHS(0) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
45			CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
46			CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
47			CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
48			CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
49			CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
50			CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
51			CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
52			
53			
54			
55			OMe
56			OMe
57			OCF <sub>3</sub>
58			OEt
59			OEt
60			OEt

## 6 6



No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
61				71			CF <sub>2</sub> H
62				72			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
63				73			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
64				74			CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub>
65			CF <sub>2</sub> H	75			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
66			CF <sub>2</sub> H	76			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
67			CF <sub>2</sub> H	77			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
68			CF <sub>2</sub> H	78			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
69			CF <sub>2</sub> H	79			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
70			CF <sub>2</sub> H	80			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>

## 6 7

No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
81			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	91			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
82			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	92			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
83			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	93			CF <sub>2</sub> H
84			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	94			CH <sub>3</sub> C(=O)
85			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	95			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
86			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	96			CN
87			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	97			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
88			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	98			CF <sub>3</sub>
89			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	99			CN
90			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	100			CF <sub>3</sub>

## 6 8

No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
101			CF <sub>2</sub> H	111			CF <sub>3</sub>
102			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	112			CN
103			CH <sub>3</sub> C(=O)	113			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
104			CF <sub>2</sub> H	114			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
105			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	115			CF <sub>3</sub> C(=O)
106			CF <sub>3</sub>	116			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
107			CN	117			CF <sub>3</sub>
108			CH <sub>3</sub> C(=O)	118			CN
109			CF <sub>2</sub> H	119			CH <sub>3</sub> C(=O)
110			CN	120			CF <sub>3</sub>

6 9

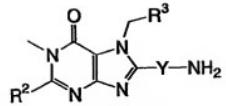
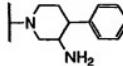
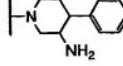
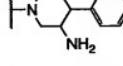
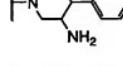
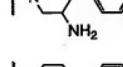
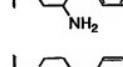
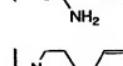
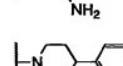
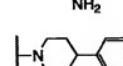
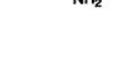
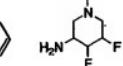
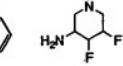
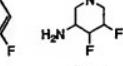
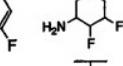
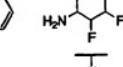
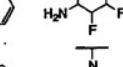
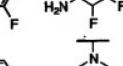
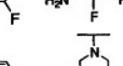
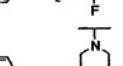
No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	Chemical Structure	No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
121			<chem>CN(C)c1nc2c(c1)nc(CN)cc2C(=O)R1</chem>	131			CN
122			<chem>CC(C)c1nc2c(c1)nc(CN)cc2C(=O)R1</chem>	132			CF <sub>3</sub>
123			<chem>CC(F)c1nc2c(c1)nc(CN)cc2C(=O)R1</chem>	133			CF <sub>2</sub> H
124			<chem>CC(F)(C)c1nc2c(c1)nc(CN)cc2C(=O)R1</chem>	134			CF <sub>3</sub> C(=O)
125			<chem>CC(F)(F)c1nc2c(c1)nc(CN)cc2C(=O)R1</chem>	135			CF <sub>2</sub> H
126			<chem>CC(F)(F)Cc1nc2c(c1)nc(CN)cc2C(=O)R1</chem>	136			CF <sub>2</sub> H
127			<chem>CC(F)(F)Cc1nc2c(c1)nc(CN)cc2C(=O)R1</chem>	137			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
128			<chem>CC(F)(F)Cc1nc2c(c1)nc(CN)cc2C(=O)R1</chem>	138			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
129			<chem>CC(F)Cc1nc2c(c1)nc(CN)cc2C(=O)R1</chem>	139			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
130			<chem>CC(F)Cc1nc2c(c1)nc(CN)cc2C(=O)R1</chem>	140			CH <sub>3</sub> C(=O)

No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
141			CF <sub>3</sub>		151			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
142			CN		152			CH <sub>3</sub> C(=O)
143			CH <sub>3</sub> C(=O)		153			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
144			CF <sub>3</sub> C(=O)		154			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
145			CF <sub>3</sub>		155			CF <sub>3</sub>
146			CF <sub>3</sub>		156			CH <sub>3</sub> C(=O)
147			CF <sub>2</sub> H		157			CN
148			CF <sub>2</sub> H		158			CF <sub>3</sub>
149			CN		159			CF <sub>3</sub> C(=O)
150			CF <sub>2</sub> H		160			CN

71

No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
161			CF <sub>3</sub> H
162			CF <sub>3</sub> H
163			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
164			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
165			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
166			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
167			CF <sub>3</sub>
168			CN
169			CH <sub>3</sub> C(=O)
170			CF <sub>3</sub> C(=O)
171			CF <sub>3</sub> H
172			CF <sub>3</sub> H
173			CF <sub>3</sub>
174			CF <sub>3</sub> H
175			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
176			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
177			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
178			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
179			CF <sub>3</sub>
180			CN

72

			
No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
181			CH <sub>2</sub> C(=O)
182			CF <sub>3</sub> C(=O)
183			CF <sub>2</sub> H
184			CF <sub>2</sub> H
185			CF <sub>2</sub> H
186			CF <sub>2</sub> H
187			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
188			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
189			CF <sub>3</sub>
190			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
191			CF <sub>3</sub>
192			CN
193			CH <sub>2</sub> C(=O)
194			CF <sub>3</sub> C(=O)
195			CF <sub>2</sub> H
196			CF <sub>2</sub> H
197			CF <sub>3</sub>
198			CF <sub>2</sub> H
199			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
200			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>

7 3

No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
201			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
202			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
203			CF <sub>3</sub>			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
204			CN			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
205			CH <sub>2</sub> C(=O)			H
206			CF <sub>3</sub> C(=O)			H
207			CF <sub>2</sub> H			CH <sub>3</sub>
208			CF <sub>2</sub> H			CH <sub>3</sub>
209			CF <sub>2</sub> H			CF <sub>3</sub>
210			CF <sub>3</sub>			CF <sub>3</sub>
211						
212						
213						
214						
215						
216						
217						
218						
219						
220						

7 4

7 4							
No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
221			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	226			F
222			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	227			CN
223			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	228			CN
224			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	229			CH <sub>3</sub> C(=O)
225			F	230			CH <sub>3</sub> C(=O)

75

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
231		CF <sub>3</sub>		241		CN	
232		CF <sub>3</sub>		242		CF <sub>3</sub>	
233		CF <sub>3</sub>		243		CF <sub>3</sub>	
234		CF <sub>3</sub>		244		CF <sub>3</sub>	
235		CF <sub>3</sub>		245		CF <sub>3</sub>	
236		CF <sub>3</sub>		246		CH <sub>3</sub> C(=O)	
237		CF <sub>3</sub>		247		CF <sub>3</sub>	
238		CH <sub>3</sub> C(=O)		248		CF <sub>3</sub>	
239		CF <sub>3</sub>		249		CF <sub>3</sub>	
240		CF <sub>3</sub>		250		CN	

76

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
251		CF <sub>3</sub>		261		CF <sub>3</sub>	
252		CN		262		CF <sub>3</sub>	
253		CF <sub>3</sub>		263		CH <sub>3</sub> C(=O)	
254		CF <sub>3</sub>		264		CF <sub>3</sub>	
255		CF <sub>3</sub>		265		CF <sub>3</sub>	
256		CN		266		CF <sub>3</sub>	
257		CF <sub>3</sub>		267		CF <sub>3</sub>	
258		CF <sub>3</sub>		268		CF <sub>3</sub>	
259		CF <sub>3</sub>		269		CF <sub>3</sub>	
260		CH <sub>3</sub> C(=O)		270		CN	

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
271		CF <sub>3</sub>		281		CF <sub>3</sub>	
272		CH <sub>3</sub> C(=O)		282		CN	
273		CF <sub>3</sub>		283		CF <sub>3</sub>	
274		CN		284		CN	
275		CF <sub>3</sub>		285		CF <sub>3</sub>	
276		CF <sub>3</sub>		286		CF <sub>3</sub>	
277		CH <sub>3</sub> C(=O)		287		CH <sub>3</sub> C(=O)	
278		CF <sub>3</sub>		288		CF <sub>3</sub>	
279		CF <sub>3</sub>		289		CF <sub>3</sub>	
280		CF <sub>3</sub>		290		CF <sub>3</sub>	

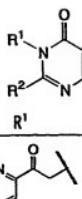
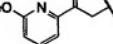
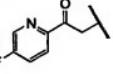
## 78

No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
291		CN		301		CH <sub>3</sub> C(O)	
292		CF <sub>3</sub>		302		CF <sub>3</sub>	
293		CF <sub>3</sub>		303		CF <sub>3</sub>	
294		CH <sub>3</sub> C(O)		304		CF <sub>3</sub>	
295		CF <sub>3</sub>		305		CF <sub>3</sub>	
296		CF <sub>3</sub>		306		CF <sub>3</sub>	
297		CF <sub>3</sub>		307		CF <sub>3</sub>	
298		CF <sub>3</sub>		308		CF <sub>3</sub>	
299		CF <sub>3</sub>		309		CH <sub>3</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>
300		CN		310		CH <sub>3</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>

79

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
311		CH <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	319		CH <sub>3</sub> C(=O)	
312		CF <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	320		CH <sub>3</sub> C(=O)	
313		CF <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	321		CH <sub>3</sub> C(=O)	
314		CF <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	322		CH <sub>3</sub> C(=O)	
315		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	323		CH <sub>3</sub> C(=O)	
316		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	324		CH <sub>3</sub> C(=O)	
317		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	325		CH <sub>3</sub> C(=O)	
318		CH <sub>3</sub> C(=O)		326		CH <sub>3</sub> C(=O)	

80

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
327		CF <sub>3</sub>		329		CF <sub>3</sub>	
328		CF <sub>3</sub>		330		CF <sub>3</sub>	

No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
331		CF <sub>3</sub>		341		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>
332		CF <sub>3</sub>		342		CH <sub>3</sub> C(=O)	
333		CH <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	343		CH <sub>3</sub> C(=O)	
334		CH <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	344		CH <sub>3</sub> C(=O)	
335		CH <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	345		CH <sub>3</sub> C(=O)	
336		CF <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	346		CH <sub>3</sub> C(=O)	
337		CF <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	347		CH <sub>3</sub> C(=O)	
338		CF <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	348		CH <sub>3</sub> C(=O)	
339		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	349		CH <sub>3</sub> C(=O)	
340		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	350		CH <sub>3</sub> C(=O)	

82

No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
351		F		360		CN	
352		F		361		CN	
353		F		362		H	
354		F		363		H	
355		F		364		H	
356		F		365		H	
357		CN		366		CH <sub>3</sub>	
358		CN		367		CH <sub>3</sub>	
359		CN		368		CH <sub>3</sub>	
				369		CH <sub>3</sub>	

## 8 3

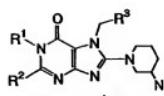
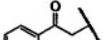
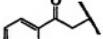
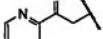
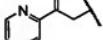
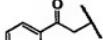
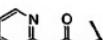
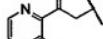
No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
370		CF <sub>3</sub>		379		F	
371		CF <sub>3</sub>		380		F	
372		F		381		F	
373		F		382		F	
374		F		383		F	
375		F		384		F	
376		F		385		CN	
377		F		386		CN	
378		F		387		CN	

## 84

No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
388		CN		393		CN	
389		CN		394		CN	
390		CN		395		CN	
391		CN		396		CN	
392		CN		397		CN	

No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
398			CF <sub>3</sub>	407			CN
399			CF <sub>3</sub>	408			CH <sub>2</sub> C(=O)
400			CF <sub>3</sub>	409			CN
401			CF <sub>3</sub>	410			CN
402			CF <sub>3</sub>	411			CN
403			CF <sub>3</sub>	412			CN
404			CH <sub>2</sub> C(=O)	413			CN
405			CN	414			CN
406			CF <sub>3</sub> C(=O)	415			CN

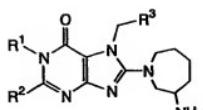
No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
416		CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	426		CH <sub>3</sub> C(=O)	
417		CF <sub>3</sub>		427		CF <sub>3</sub> C(=O)	
418		F		428		CF <sub>3</sub>	
419		CN		429		CF <sub>3</sub>	
420		CF <sub>3</sub>		430		CF <sub>3</sub>	
421		CH <sub>3</sub> C(=O)		431		CF <sub>3</sub>	
422		CN		432		CF <sub>3</sub>	
423		CH <sub>3</sub> C(=O)		433		CF <sub>3</sub>	
424		CN		434		CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
425		CF <sub>3</sub>		435		CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>		No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
436		CF <sub>3</sub>		446		CH <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>
437		CF <sub>3</sub>		447		CN	CH <sub>3</sub>
438		CF <sub>3</sub>		448		CH <sub>3</sub> C(=O)	
439		CF <sub>3</sub>		449		CF <sub>3</sub>	
440		CN		450		CH <sub>3</sub> C(=O)	
441		CN		451		CN	
442		CH <sub>3</sub> C(=O)		452		CF <sub>3</sub>	
443		CH <sub>3</sub> C(=O)		453		CN	
444		CH <sub>3</sub> C(=O)		454		CH <sub>3</sub> C(=O)	
445		CN		455		CF <sub>3</sub>	

## 8 8

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
456		CH <sub>3</sub> C(=O)		463		CN	
457		CN		464		CH <sub>3</sub> C(=O)	
458		CH <sub>3</sub> C(=O)		465		CF <sub>3</sub>	
459		CF <sub>3</sub>		466		CH <sub>3</sub> C(=O)	
460		CH <sub>3</sub> C(=O)		467		CN	
461		CN		468		CH <sub>3</sub> C(=O)	
462		CF <sub>3</sub>					

89

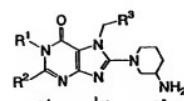
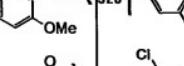
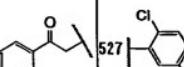
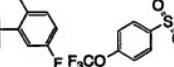


No	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
469		CH <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	475		CF <sub>3</sub>	
470		CN	CH <sub>3</sub>	476		CN	
471		CH <sub>3</sub> C(=O)		477		CH <sub>3</sub> C(=O)	
472		CF <sub>3</sub>		478		CF <sub>3</sub>	
473		CH <sub>3</sub> C(=O)		479		CH <sub>3</sub> C(=O)	
474		CN		480		CN	

90

No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>				No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
481		CF <sub>3</sub>		487		CH <sub>3</sub> C(=O)			
482		CN		488		CF <sub>3</sub>			
483		CH <sub>3</sub> C(=O)		489		CH <sub>3</sub> C(=O)			
484		CN		490		CN			
485		CF <sub>3</sub>		491		CF <sub>3</sub>			
486		CN							

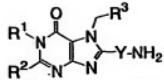
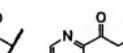
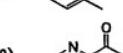
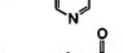
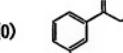
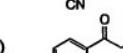
No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
492			CH <sub>3</sub>	504			CH <sub>3</sub>
493			CH <sub>3</sub>	505			CH <sub>3</sub>
494			CH <sub>3</sub>	506			
495				507			CH <sub>3</sub>
496			CH <sub>3</sub>	508			CH <sub>3</sub>
497			CH <sub>3</sub>	509			CH <sub>3</sub>
498			CH <sub>3</sub>	510			CH <sub>3</sub>
499			CH <sub>3</sub>	511			CH <sub>3</sub>
500			CH <sub>3</sub>	512			CH <sub>3</sub>
501			CH <sub>3</sub>	513			CH <sub>3</sub>
502			CH <sub>3</sub>	514			
503			CH <sub>3</sub>	515			

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>		No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
516	Cl   C6H5			526			
517				527	Cl   C6H4   Cl		
518			CH <sub>3</sub>	528			CH <sub>3</sub>
519	Cl   C6H5		CH <sub>3</sub>	529			
520			CH <sub>3</sub>	530			CH <sub>3</sub>
521	Cl   C6H5		CH <sub>3</sub>	531			CH <sub>3</sub>
522	Cl   C6H5		CH <sub>3</sub>	532			
523				533			
524	Cl   C6H5		CH <sub>3</sub>	534			
525			CH <sub>3</sub>	535			

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
536				CH <sub>3</sub>		
537			CH <sub>3</sub>	546		
538			CH <sub>3</sub>	547		CH <sub>3</sub>
539				548		
540				549		
541			CH <sub>3</sub>	550		CH <sub>3</sub>
542			CH <sub>3</sub>	551		
543			CH <sub>3</sub>	552		
544			CH <sub>3</sub>	553		CH <sub>3</sub>
545			CH <sub>3</sub>	554		
				555		

No	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
556				566		
557				567		
558			CH <sub>3</sub>	568		
559			CH <sub>3</sub>	569		CH <sub>3</sub>
560			CH <sub>3</sub>	570		CH <sub>3</sub>
561				571		
562				572		CH <sub>2</sub> OCC(=O)CH <sub>3</sub>
563			CH <sub>3</sub>	573		
564			CH <sub>3</sub>	574		
565			CH <sub>3</sub>	575		

95

No	R <sup>2</sup>		R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
576				CH <sub>3</sub>
577				CH <sub>2</sub> OOC(O)CH <sub>2</sub>
578				
579				
580				
581				CH <sub>3</sub>
582				CH <sub>3</sub>
583				
584				
585				
586				

## 9 6

No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
587			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC(=O)	
588			CH <sub>3</sub> OC(=O)	
589			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC(=O)	
590			CH <sub>3</sub> OC(=O)	CH <sub>3</sub>
591			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC(=O)	
592			CH <sub>3</sub> OC(=O)	
593			(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> OC(=O)	CH <sub>3</sub>
594			CH <sub>3</sub> OC(=O)	H
595			CH <sub>3</sub> OC(=O)	H
596			(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> OC(=O)	H
597				H

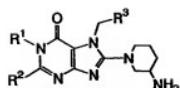
97

No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
598			CH <sub>3</sub>	609			CH <sub>3</sub>
599			CH <sub>3</sub>	610			CH <sub>3</sub>
600			CH <sub>3</sub>	611			CH <sub>3</sub>
601			CH <sub>3</sub>	612			CH <sub>3</sub>
602			CH <sub>3</sub>	613			CH <sub>3</sub>
603			CH <sub>3</sub>	614			CH <sub>3</sub>
604			CH <sub>3</sub>	615			CH <sub>3</sub>
605			CH <sub>3</sub>	616			CH <sub>3</sub>
606			CH <sub>3</sub>	617			CH <sub>3</sub>
607			CH <sub>3</sub>	618			CH <sub>3</sub>

9 8

No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
619			CH <sub>3</sub>
620			CH <sub>3</sub>
621			CH <sub>3</sub>
622			CH <sub>3</sub>
623			CH <sub>3</sub>
624			CH <sub>3</sub>
625			CH <sub>3</sub>
626			CH <sub>3</sub>
627			CH <sub>3</sub>
628			CH <sub>3</sub>

9 9



No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
629			CH <sub>3</sub>	641			CH <sub>3</sub>
630			CH <sub>3</sub>	642			CH <sub>3</sub>
631			CH <sub>3</sub>	643			CH <sub>3</sub>
632			CH <sub>3</sub>	644			CH <sub>3</sub>
633			CH <sub>3</sub>	645			CH <sub>3</sub>
634			CH <sub>3</sub>	646			CH <sub>3</sub>
635			CH <sub>3</sub> OOC(O)CH <sub>2</sub>	647			CH <sub>3</sub> OOC(O)CH <sub>2</sub>
636			CH <sub>3</sub>	648			CH <sub>3</sub>
637			CH <sub>3</sub>	649			CH <sub>3</sub>
638			CH <sub>3</sub>	650			CH <sub>3</sub>
639			CH <sub>3</sub> OOC(O)CH <sub>2</sub>	651			CH <sub>3</sub>
640			CH <sub>3</sub>				

## 100

			No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
652			CH <sub>3</sub>			
653						
654						
655			CH <sub>3</sub>			
656			CH <sub>3</sub> OCC(O)CH <sub>2</sub>			
657			CH <sub>3</sub>			
658			CH <sub>3</sub>			
659			CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>		
660			CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> OCC(O)CH <sub>2</sub>		
661		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHO	CH <sub>3</sub>			
662		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHO				
663		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO	CH <sub>3</sub>			
664		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO				
665				CH <sub>3</sub>		
666				CH <sub>3</sub>		
667						
668				CH <sub>3</sub>		
669				CH <sub>3</sub>		
670				CH <sub>3</sub>		
671						
672						
673				CH <sub>3</sub>		
674						

1 0 1

No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>
675					CH <sub>3</sub>
676					CH <sub>3</sub>
677					CH <sub>3</sub>
678					CH <sub>3</sub>
679					CH <sub>3</sub>
680					CH <sub>3</sub>
681					CH <sub>3</sub> OCC(O)CH <sub>2</sub>
682					CH <sub>3</sub> OCC(O)CH <sub>2</sub>
683					CH <sub>3</sub> OCC(O)CH <sub>2</sub>
684					(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOC(O)CH <sub>2</sub>
685				CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OCC(O)CH <sub>2</sub>
686				CN	CH <sub>3</sub> OCC(O)CH <sub>2</sub>

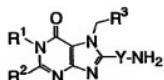
## 102

No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
687			CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
688				
689				
690				
691				
692				
693			CH <sub>3</sub> OC(O)	H
694			CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)	H
695			CH <sub>3</sub> OC(O)	H
696			CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)	H
697			(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOC(O)	H

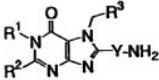
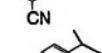
## 103

No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
698				H
699				H
700				H
701				H
702				
703				
704				CH <sub>3</sub>
705				CH <sub>3</sub>
706				CH <sub>3</sub>
707				CH <sub>3</sub>
708				CH <sub>3</sub>
709				CH <sub>3</sub>
710				CH <sub>3</sub> OOC(=O)CH <sub>2</sub>

## 104

No	R <sup>1</sup>		R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
711				CH <sub>3</sub>
712			CH <sub>3</sub> OOC(O)	H
713			CH <sub>3</sub> OOC(O)	H
714			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OOC(O)CH <sub>2</sub>
715			CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OOC(O)CH <sub>2</sub>
716			CN	CH <sub>3</sub> OOC(O)CH <sub>2</sub>
717				CH <sub>3</sub>
718			CN	CH <sub>3</sub> OOC(O)CH <sub>2</sub>
719			CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OOC(O)CH <sub>2</sub>
720			CN	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OOC(O)CH <sub>2</sub>
721			CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OOC(O)CH <sub>2</sub>
722				CH <sub>3</sub>
723				CH <sub>3</sub>

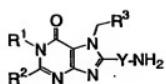
105

No	R <sup>3</sup>		R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
724				
725				
726				
727				
728				
729			CN	
730				
731				
732				
733				
734				
735				
736				

## 106

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
737						
738						
739						
740						
741						
742						
743						
744						
745						
746						
747						
748						
749						

107



No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
750			CN	
751			CN	
752			CN	
753			CN	
754			CN	
755			CN	
756			CN	
757			CN	
758			CN	
759			CN	
760			CN	
761			CN	
762			CN	

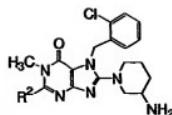
## 108

No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
763			CH <sub>3</sub> OC(O)	
764			MeO-	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
765			MeO-	EtOC(O)CH <sub>2</sub>
766			CH <sub>3</sub> OC(O)	
767			F-	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
768			CH <sub>3</sub> OC(O)	
769			CH <sub>3</sub> OC(O)	
770			CH <sub>3</sub> OC(O)	
771			MeO-	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
772			MeO-	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
773			CH <sub>3</sub> OC(O)	
774			F-	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
775			MeO-	

## 109

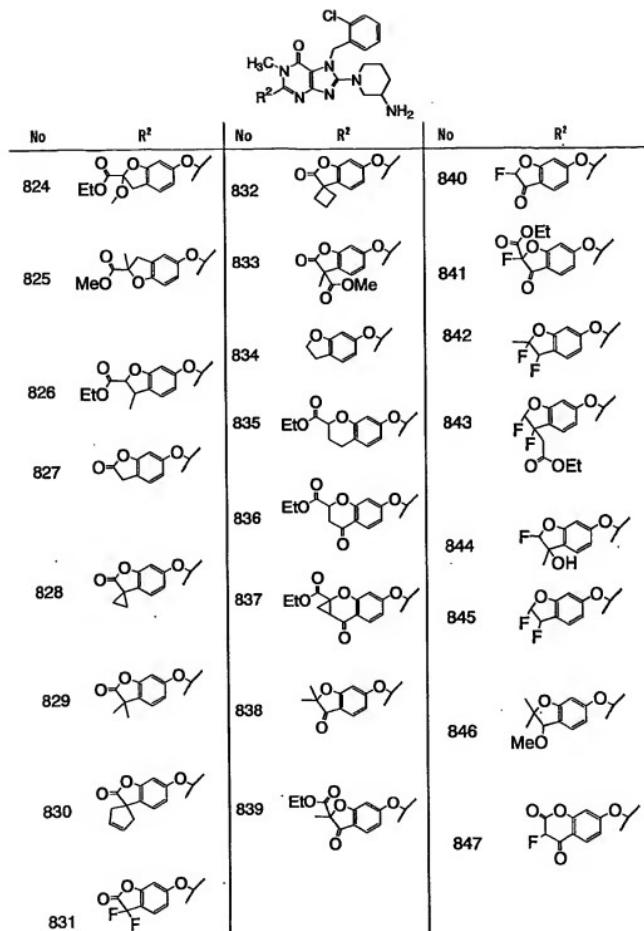
No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
776		784		792	
777		785		793	
778		786		794	
779		787		795	
780		788		796	
781		789		797	
782		790		798	
783		791		799	

1 1 0



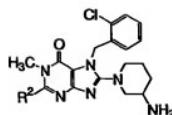
No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
800		808		816	
801		809		817	
802		810		818	
803		811		819	
804		812		820	
805		813		821	
806		814		822	
807		815		823	

111

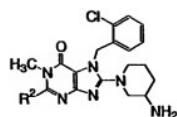


## 112

No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
848		856		864	
849		857		865	
850		858		866	
851		859		867	
852		860		868	
853		861		869	
854		862		870	
855		863		871	

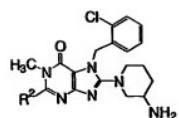


113

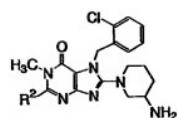


No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
872		880		888	
873		881		889	
874		882		890	
875		883		891	
876		884		892	
877		885		893	
878		886		894	
879		887		895	

114

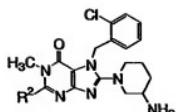


No	$R^2$	No	$R^2$	No	$R^2$
896		904		912	
897		905		913	
898		906		914	
899		907		915	
900		908		916	
901		909		917	
902		910		918	
903		911		919	



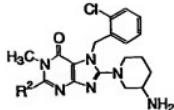
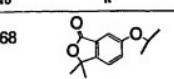
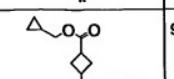
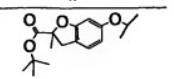
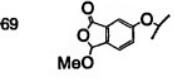
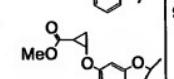
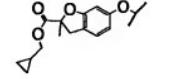
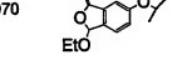
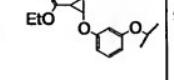
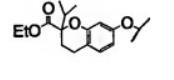
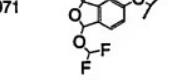
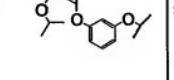
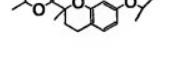
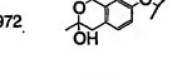
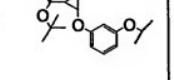
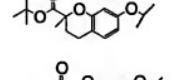
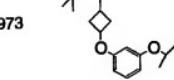
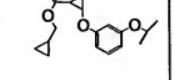
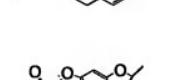
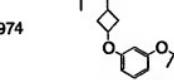
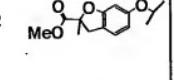
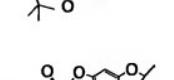
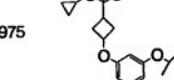
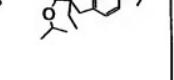
No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
920		928		936	
921		929		937	
922		930		938	
923		931		939	
924		932		940	
925		933		941	
926		934		942	
927		935		943	

## 116



No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
944		952		960	
945		953		961	
946		954		962	
947		955		963	
948		956		964	
949		957		965	
950		958		966	
951		959		967	

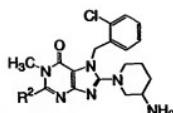
117

					
No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
968		976		984	
969		977		985	
970		978		986	
971		979		987	
972		980		988	
973		981		989	
974		982		990	
975		983		991	

## 118

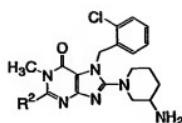
992		1000		No	R <sup>2</sup>
993		1001		1008	
994		1002		1009	
995		1003		1010	
996		1004		1011	
997		1005		1012	
998		1006		1013	
999		1007		1014	
				1015	

119



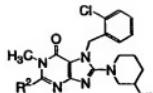
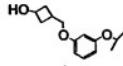
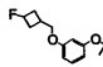
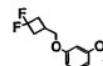
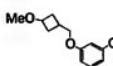
No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
1016		1023		1030	
1017		1024		1031	
1018		1025		1032	
1019		1026		1033	
1020		1027		1034	
1021		1028		1035	
1022		1029		1036	
				1037	

120

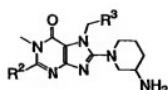


No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
1038		1046	
1039		1047	
1040		1048	
1041		1049	
1042		1050	
1043		1051	
1044		1052	
1045		1053	

1 2 1

No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
1054		1062	
1055		1063	
1056		1064	
1057		1065	
1058		1066	
1059		1067	
1060		1068	
1061		1069	

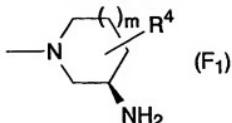
1 2 2



No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
1070			1079		
1071			1080		
1072			1081		
1073			1082		
1074			1083		
1075			1084		
1076			1085		
1077			1086		
1078			1087		
1088					

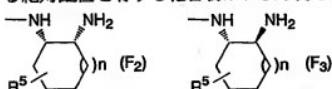
上記の化合物番号1～1088の化合物において、項[1]記載のY-NH<sub>2</sub>に相当する部分が、無置換もしくは置換の3-アミノピロリジン-1-イル基、無置換もしくは置換の3-アミノピペリジン-1-イル基、または無置換もしくは置換の(3-アミノ)キサヒドロアザビラン-1-イル基である場合は、3位アミノ基が下記式(F<sub>1</sub>)

- 5 で表される絶対配置を有する化合物が、より好ましい。



(式中、 $m$ および $R^4$ は項【1】記載と同義である。)

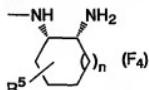
また、上記の化合物番号1～1088の化合物において、項【1】記載のY-NH<sub>2</sub>に相当する部分が、無置換もしくは置換の(2-アミノシクロアルキル)アミノ基である場合は、1位および2位アミノ基が下記式(F<sub>2</sub>)または式(F<sub>3</sub>)で表される場合を有する化合物が、より好ましい。



(式中、 $n$  および  $R^5$  は項 [1] 記載と同義である。)

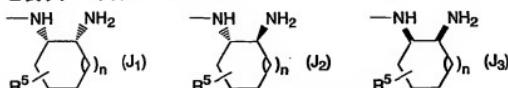
また、1位および2位アミノ基が下記式(F<sub>1</sub>)で表される絶対配置を有する化合物

- ## 15 物がさらに好みしい。



(式中、 $n$  および  $R^5$  は項 [1] 記載と同義である。)

なお、以下の記載中、式( $J_1$ )および式( $J_2$ )のように結合を実線および破線のくさび形で表記した場合はアミノ基の絶対配置を表し、式( $J_3$ )のように結合を太線で表記した場合はアミノ基の相対配置(例えば式( $J_3$ )は(土)-cis体を表す)を表すものとする。



<sup>5</sup>(式中、 $\eta$ およびIR<sup>5</sup>は項「1」記載と同義である。)

## 124

以下に、本発明における式(I)で表される化合物の製造法について、例を挙げて説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。なお、本明細書において、記載の簡略化のために次の略語を使用することもある。

Boc : tert-ブトキシカルボニル基

5 Cbz : ベンジルオキシカルボニル基

TBS : tert-ブチルジメチルシリル基

Ph : フェニル基

Bn : ベンジル基

Et : エチル基

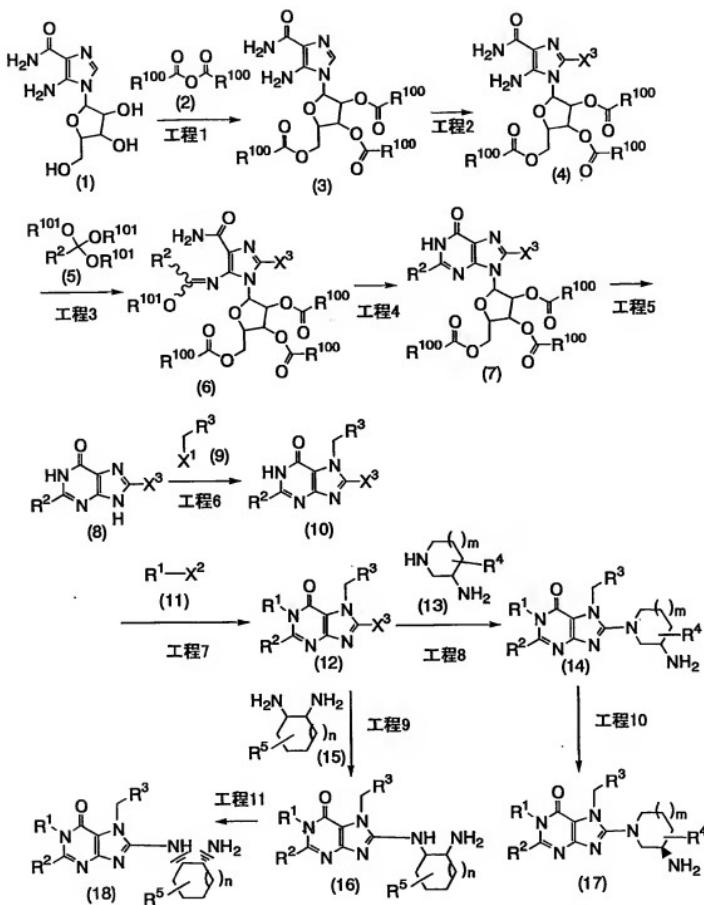
10 Me : メチル基

式(I)で表される化合物は公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成することができる。例えば、次の方法により合成できる。

## 15 製造法1

式(I)で表される化合物のうち、式(14)、式(17)、式(16)、および式(18)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

125



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $m$ および $n$ は項[1]記載と同義であり、  
 $X^1$ および $X^2$ は、脱離基（例えば、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、またはp-トルエンスルホニルオキシ

等)を表し、X<sup>3</sup>は、塩素原子または臭素原子を表し、R<sup>100</sup>はメチル基、エチル基、プロピル基、2-プロピル基またはフェニル基を表し、R<sup>101</sup>はメチル基、エチル基、プロピル基、2-プロピル基、ベンジル基またはフェニル基を表す。】

### 1) 工程1

化合物(3)は、不活性溶媒中、添加物の存在下または非存在下、塩基の存在下、化合物(1)を化合物(2)と反応させることで製造することができる(J. Org. Chem. 39, 3651 (1974)、US3450693等)。添加物としては、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等が挙げられ、その添加量としては化合物(1)に対して通常0.05~0.2当量の範囲から選択される。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリプチルアミン、1, 5-ジニアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジニアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1, 8-ジニアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジンまたはピコリン等の有機塩基類等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(1)に対して通常3~10当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、化合物(1)に対して通常3~10当量の範囲から選択される。化合物(1)に対して通常3~10当量の範囲から選択される。

### 2) 工程2

化合物(4)は、不活性溶媒中、化合物(3)をN-ブロモアセトアミドまたはN-クロロスクシンイミドと反応させることにより製造することができる(J. Org. Chem. 39, 3651 (1974)等)。N-ブロモアセトアミドまたはN-クロロスクシンイミドの使用量としては、式(3)の化合物に対して通常1~3当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、非プロトン性溶媒(アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)、エーテル系溶媒(テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンまたはジエチルエーテル等)、これらの混合溶媒等

が挙げられ、好適には、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等が挙げられる。反応温度としては、約-30℃～約50℃の範囲から選択することができる。

また、化合物(4)のX<sup>3</sup>が臭素原子の場合、水溶媒中、化合物(3)を臭素水溶液と反応させることにより製造することができる (J. Org. Chem. 33, 1070

- 5 (1968) 等)。臭素水溶液は、臭素：水の体積比において、0.1:100～5:100の範囲から調製される。臭素水溶液の使用量としては、式(3)の化合物に対して通常1～2当量(モル比)の範囲から選択される。反応温度としては、約10℃～約50℃の範囲から選択することができる。

### 3) 工程3

- 10 化合物(6)は、不活性溶媒中、有機酸存在下、化合物(4)を化合物(5)と反応させることにより製造することができる。不活性溶媒としては、非プロトン性溶媒(アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)等が挙げられ、好適には、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。有機酸としては、酢酸、プロピオン酸またははぎ酸等が挙げられ、好適には、酢酸等が挙げられる。有機酸は、溶媒として用いることが出来、不活性溶媒に対して、体積比として、通常0.5～1.5の範囲から選択される。反応温度としては、約50℃～約150℃の範囲から選択することができる。化合物(5)は、市販品を用いるか、あるいは公知の方法で製造することができる。具体的には「新実験化学講座14巻 有機化合物の合成と反応溶液(II)」(日本化学会編、丸善)に記載された方法に従って、製造することができる。

### 4) 工程4

- 化合物(7)は、不活性溶媒中、化合物(6)と塩基を反応させることによって製造することができる。塩基としては、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムフェノキシド、カリウムフェノキシドまたは水素化ナトリウム等が挙げられ、好適にはカリウムtert-ブトキシド等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(6)に対し通常1～5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約10℃～約50℃の範囲から選択することができる。

## 5) 工程 5

化合物(8)は、無水酢酸中、化合物(7)と酸を反応させることによって製造することができる。酸としては、リン酸、硫酸または塩酸等が挙げられ、好適にはリン酸等が挙げられる。酸の使用量としては、化合物(7)に対し通常0.05～1.0当量の範囲から選択される。反応温度としては、約50℃～約130℃の範囲から選択することができる。

## 6) 工程 6

化合物(10)は、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、化合物(8)を化合物(9)と反応させることにより製造することができる (J. Heterocycl. Chem. 37, 1033 (2000)、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 13, 1833 (1999)、J. Med. Chem. 38, 3838 (1995)等)。化合物(9)の使用量としては、式(8)の化合物に対して通常1～3当量の範囲から選択される。塩基としては、例えば炭酸アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウムまたは炭酸水素ナトリウム等)、水素化アルカリ(水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等)、または水酸化アルカリ(水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等)等が挙げられ、好適には、炭酸カリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(8)に対して通常1～5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、非プロトン性溶媒(*N,N*-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは*l,4*-ジオキサン等)、ケトン(*アセトン*等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。反応温度としては、約10℃～約120℃の範囲から選択することができる。

また、化合物(10)の製造において、一般にR<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>基が異なる窒素原子に導入されたものも副生しうるが、その副生成物は通常の精製方法で容易に除去ことができる。

## 7) 工程 7

化合物(12)は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(10)を化合物(11)と反応させることにより製造することができる。化合物(11)の使用量としては、化合物(10)に対して通常1～3当量の範囲から選択される。塩基としては、例えば炭酸アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウムまた

は炭酸水素ナトリウム等)、水酸化アルカリ(水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等)、水素化アルカリ(水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等)、またはアルコキシアルカリ(t-ブトキシカリウム等)等が挙げられ、好適には、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(10)

- 5 に対し通常1～5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば非プロトン性溶媒(N,N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等)、ケトン(アセトン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適にはN,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度としては、約10℃～約100℃の範
- 10 囲から選択することができる。

#### 8) 工程8

化合物(14)は、不活性溶媒中、添加物の存在下または非存在下、塩基の存在下または非存在下、化合物(12)を化合物(13)と反応させることにより製造することができる。添加物としては、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等が挙げられ

- 15 、塩基としては、例えばジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリンまたは1-メチルピベリジン等が挙げられ、好適にはジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミン等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(12)に対し通常1～10当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、アルコール系溶媒(エタノール、メタノールまたは2-プロパンール等)
- 20 、エーテル系溶媒(1,4-ジオキサン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約50℃～約200℃の範囲から選択することができる。また、オートクレーブなどの密閉反応容器で反応を行うこともできる。

R<sup>1</sup>が水素原子である化合物(14)は、化合物(10)を出発原料として、上記と同様な方法によって製造することができる。

#### 25 9) 工程9

化合物(16)は、不活性溶媒中、添加物の存在下または非存在下、塩基の存在下または非存在下、化合物(12)を化合物(15)と反応させることにより製造することができる。添加物としては、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等が挙げられ、塩基としては、例えばジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジンまたはN-メチルモルホリン等が挙げられ、好適にはジイソプロピルエチルアミ

ン等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物（12）に対し通常1～10当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、N-メチル-2-ピペリドン、N-メチル-2-ピロリジノン、アルコール系溶媒（エタノール、メタノールまたは2-ブロパノール等）、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、またはこれら5の混合溶媒等が挙げられる。好適には、N-メチル-2-ピペリドンまたはN-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。反応温度としては、約50℃～約200℃の範囲から選択することができる。また、オートクレーブなどの密閉反応容器で反応を行うこともできる。

10 R<sup>1</sup> が水素原子である化合物（16）は、化合物（10）を出発原料として、上記と同様な方法によって製造することができる。

#### 10) 工程10

化合物（17）は、化合物（14）を光学分割することによって製造することができる。光学分割法としては、例えば化合物（14）を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、もしくは2-ブロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチル15エーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、またはアセトニトリル等、及びこれらの混合溶媒）、光学活性な酸（例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、もしくは乳酸などのモノカルボン酸、酒石酸、O-イソプロピリデン酒石酸、もしくはリンゴ酸などのジカルボン酸、または、カンファースルホン酸もしくはプロモカンファースルホン酸などの20スルホン酸）と塩を形成させることにより行うことができる。塩を形成させることとして室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取する前に必要に応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸の使用量は、基質に対し約0.5～約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が25適當である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノールまたは2-ブロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒）で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。必要に応じ、得られた塩を通常の方法で塩基と処理しフリーアイドを得ることも30できる。また、化合物（14）を市販のキラルカラムを用いて分取することによって

## 131

、化合物（17）を製造することができる。

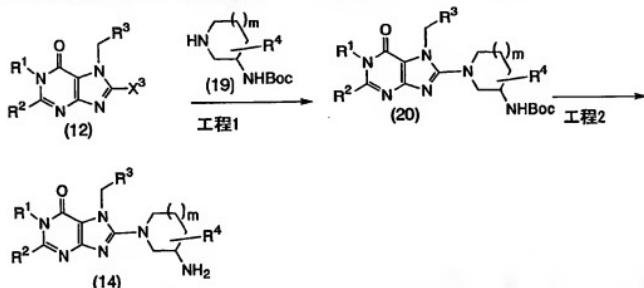
## 11) 工程 11

製造法 1 記載の工程 10 と同様な方法によって、化合物（16）化合物から、化合物（18）を製造することができる。

5

## 製造法 2

化合物（13）の 3 位アミノ基が保護された化合物（19）を用いた場合、下記に示される方法によって化合物（14）を製造することができる。



10 [式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> およびmは項[1]記載と同義であり、X<sup>3</sup>は製造法 1 記載と同義である。]

## 1) 工程 1

製造法 1 記載の工程 8 と同様な方法によって、化合物（12）から化合物（20）を製造することができる。

15 R<sup>1</sup> が水素原子である化合物（20）は、製造法 1 記載の化合物（10）を出発原料として、上記と同様な方法によって製造することができる。

## 2) 工程 2

化合物（14）は、不活性溶媒中、酸の存在下、化合物（20）のBoc 基を脱保護することにより製造することができる。酸としては、例えば塩酸、硫酸、また

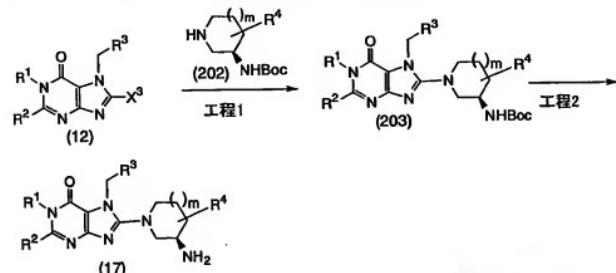
20 はトリフルオロ酢酸等が挙げられ、好適には塩酸またはトリフルオロ酢酸等が挙げられる。酸の使用量としては、化合物（20）に対し通常 1~大過剰の範囲から選択される。不活性溶媒としては、ハロゲン化炭化水素系溶媒(ジクロロメタン、ジ

## 132

クロロエタンまたはクロロホルム等)、エーテル系溶媒(1,4-ジオキサン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約-20℃～約30℃の範囲から選択することができる。

## 5 製造法3

化合物(13)の3位アミノ基が保護された化合物(202)を用いた場合、下記に示される方法によって化合物(17)を製造することができる。



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびmは項[1]記載と同義であり、X<sup>3</sup>は製造

10 法1記載と同義である。]

## 1) 工程1

製造法1記載の工程8と同様な方法によって、化合物(12)から化合物(203)を製造することができる。

R<sup>1</sup>が水素原子である化合物(203)は、製造法1記載の化合物(10)を出

15 発原料として、上記と同様な方法によって製造することができる。

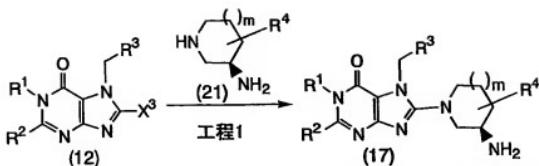
## 2) 工程2

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(203)から化合物(17)を製造することができる。

## 20 製造法4

製造法1記載の化合物(17)は、光学活性体である化合物(21)を用いて、下記に示される方法によって製造することもできる。

133



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびmは項[1]記載と同義であり、X<sup>3</sup>は製造法1記載と同義である。]

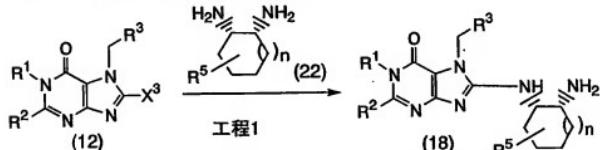
### 1) 工程1

5 製造法1記載の工程8と同様な方法によって、化合物（12）から化合物（17）を製造することができる。

R<sup>1</sup>が水素原子である化合物（17）は、製造法1記載の化合物（10）を出発原料として、上記と同様な方法によって製造することができる。

### 10 製造法5

製造法1記載の化合物（18）は、光学活性体である化合物（22）を用いて、下記に示される方法によって、製造することもできる。



15 [式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>およびnは項[1]記載と同義であり、X<sup>3</sup>は製造法1記載と同義である。]

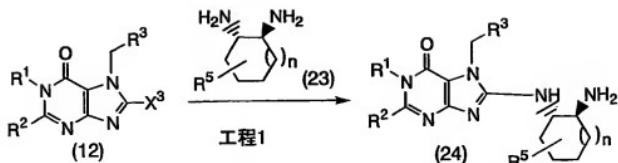
### 1) 工程1

製造法1記載の工程9と同様な方法によって、化合物（12）から化合物（18）を製造することができる。

### 20 製造法6

光学活性体である化合物（23）を用いた場合、下記示される方法によって化合物（24）を製造することができる。

## 134



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>およびnは項[1]記載と同義であり、X<sup>3</sup>は製造法1記載と同義である。]

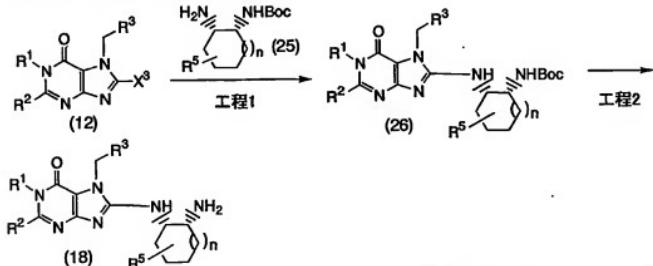
## 1) 工程1

5 製造法1記載の工程9と同様な方法によって、化合物(12)から化合物(24)を製造することができる。

R<sup>1</sup>が水素原子である化合物(24)は、製造法1記載の化合物(10)を出発原料として、上記と同様な方法によって製造することができる。

## 10 製造法7

製造法1記載の化合物(18)は、光学活性体である化合物(25)を用いて、下記に示される方法によって製造することもできる。



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>およびnは項[1]記載と同義であり、X<sup>3</sup>は製造法1記載と同義である。]

## 1) 工程1

製造法1記載の工程9と同様な方法によって、化合物(12)から化合物(26)を製造することができる。

R<sup>1</sup>が水素原子である化合物(26)は、製造法1記載の化合物(10)を出発

原料として、上記と同様な方法によって製造することができる。

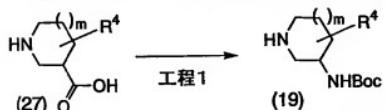
### 2) 工程2

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(2-6)から化合物(1-8)を製造することができる。

5

製造法 8

化合物(19)は、例えば下記に示される方法に従って製造することができる。



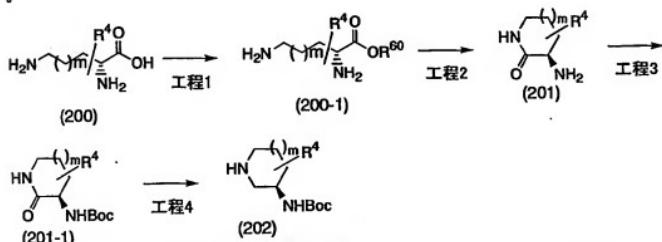
[式中、 $R^4$  およびmは項[1]記載と同義である。]

### 10 1) 工程 1

文献(例えばJ. Org. Chem. 58, 879 (1993)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(27)から化合物(19)を製造することができる。

製造法9

化合物(202)は、例えば下記に示される方法に従って製造することができる。



[式中、R<sup>4</sup> およびmは項[1]記載と同義であり、R<sup>5</sup> ～ 0は、メチル基またはエチル基を表す。]

20 1) 工程 1

化合物(201)は、アルコール系溶媒中、化合物(200)を塩化チオニルと反応させることにより、製造することができる。アルコール系溶媒としては、メタ

## 136

ノールまたはエタノールが挙げられる。塩化チオニルの使用量としては、化合物（200）に対し通常2～10当量の範囲から選択される。反応温度としては、約-90℃～約30℃の範囲から選択することができる。

## 2) 工程2

5 化合物（201）は、水溶媒中、化合物（200-1）を塩基と反応させることにより、製造することができる。塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム等が挙げられる。反応温度は、約30℃～約100℃の範囲から選択することができる。

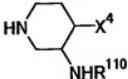
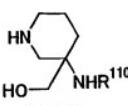
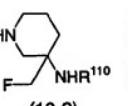
## 3) 工程3

10 文献（例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（201）から化合物（201-1）を製造することができる。

## 4) 工程4

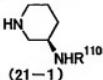
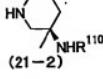
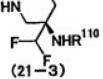
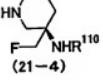
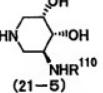
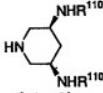
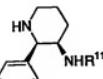
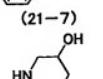
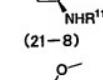
15 化合物（202）は、不活性溶媒中、化合物（201-1）を還元剤と反応させることにより、製造することができる。還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、またはジボラン等挙げられる。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、例えば、水素化リチウムアルミニウムを用いる場合は約-20℃～約40℃の範囲から選択され、ジボランを用いる場合は約50℃～約80℃の範囲から選択される。

20 化合物（13）の具体的な例として、化合物（13-1A）から化合物（13-4C）の合成例を以下に示す。化合物（13-1A）から化合物（13-4C）は、薬学上許容される塩を含む。

化合物	製造方法
	WO 02/48138 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
(13-1A): $X^4 = \text{CH}_3$	
(13-1B): $X^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$	
(13-1C): $X^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	
(13-1D): $X^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	
(13-1E): $X^4 = \text{H}$	
	J. Org. Chem. 44, 2732 (1979) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
(13-2)	
	化合物(13-2)を出発原料に、例えば J. Org. Chem. 44, 3872 (1979)、 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) に記載の方法に従う。
(13-3)	
	Arch. Pharm. 322, 499 (1989) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
(13-4A): $X^4 = \text{CH}_3$	
(13-4B): $X^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$	
(13-4C): $X^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	

[式中、R<sup>1 1 0</sup>は、水素原子、B o c またはC b zを表す。]

- 5 化合物(13-1 E)の塩酸塩は、市販品を用いることもできる。また、化合物(13)は、置換DL-オルニチンから、公知の方法で合成することもできる。具体的には文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載されている方法等が挙げられる。
- 化合物(21)の具体的な例として、化合物(21-1)から化合物(21-9)の合成例を以下に示す。化合物(21-1)から化合物(21-9)は、薬学上許容される塩を含む。

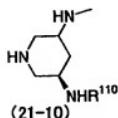
化合物	製造方法
	WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
	Int. J. Peptide Protein Res. 40, 119 (1992) WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
	US 4413141 WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
	Tetrahedron: Asymmetry 8, 327 (1997) WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
	Tetrahedron: Asymmetry 11, 567 (2000) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
	Chem. Eur. J. 6, 2830 (2000) WO 00/26332 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
	特表2002-525325 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
	Bull. Chem. Soc. Jpn. 53, 2605 (1980) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
	化合物(21-8)を出発原料に、例えば J. Am. Chem. Soc. 80, 2584 (1958)。 またはJ. Chem. Soc. PT1 499 (1972)。 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) に記載の方法に従う。

[式中、R<sup>1-10</sup>は、水素原子、BocまたはCbzを表す。]

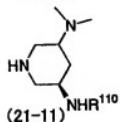
化合物(21)の具体的な例として、化合物(21-10)から化合物(21-18)の合成例を以下に示す。化合物(21-10)から化合物(21-18)は、薬学上許容される塩を含む。

## 化合物

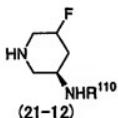
## 製造方法



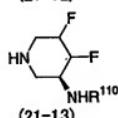
化合物(R¹¹⁰が水素原子である21-6)を  
出発原料に、例えば  
J. Chem. Soc. Chem. Commun. 611 (1981)、  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)  
に記載の方法に従う。



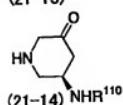
化合物(R¹¹⁰が水素原子である21-6)を  
出発原料に、例えば  
J. Chem. Soc. Chem. Commun. 611 (1981)、  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)  
に記載の方法に従う。



化合物(21-8)を出発原料に、例えば  
J. Org. Chem. 44, 3872 (1979)、  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)  
に記載の方法に従う。



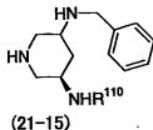
化合物(21-5)を出発原料に、例えば  
J. Org. Chem. 44, 3872 (1979)、  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)  
に記載の方法に従う。



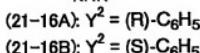
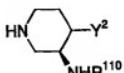
化合物(21-8)を出発原料に、例えば  
Bull. Chem. Soc. Jpn. 64, 2857 (1991)、  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)  
に記載の方法に従う。

## 化合物

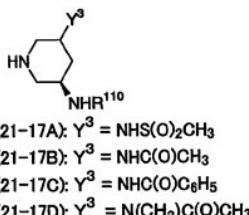
## 製造方法



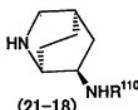
化合物( $R^{110}$ が水素原子である21-6)を出発原料に、例えば  
Tetrahedron Lett. 40, 5609(1999)、  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)  
に記載の方法に従う。



J. Med. Chem. 35, 833 (1992)  
“Comprehensive Organic transformation”,  
R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989,  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)



化合物( $R^{110}$ が水素原子である21-6)を出発原料に、例えば  
“Comprehensive Organic transformation”,  
R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989,  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)  
に記載の方法に従う。

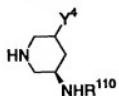


WO 02/068420  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)

[式中、 $R^{110}$ は、水素原子、Boc または Cbz を表す。]

化合物(21)の具体的な例として、化合物(21-1A)から化合物(21-1H)の合成例を以下に示す。化合物(21-1A)から化合物(21-1H)は、薬学上許容される塩を含む。

化合物	製造方法
-----	------

(21-1A):  $Y^4 = 2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$ (21-1B):  $Y^4 = 3\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$ (21-1C):  $Y^4 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$ (21-1D):  $Y^4 = 2\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$ (21-1E):  $Y^4 = 3\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$ (21-1F):  $Y^4 = 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$ (21-1G):  $Y^4 = \text{C}_6\text{H}_5$ (21-1H):  $Y^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 

化合物(21-14)を出発原料に、例えば“Comprehensive Organic transformation”, R. C. ラクロク著, VCH publisher Inc., 1989  
J. Org. Chem. 66, 3593 (2001),  
J. Prakt. Chem. 342, 421 (2000),  
Tetrahedron Lett. 36, 5611 (1994),  
J. Org. Chem. 53, 5143 (1988),  
Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 1281 (2001),  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)  
に記載の方法に従う。

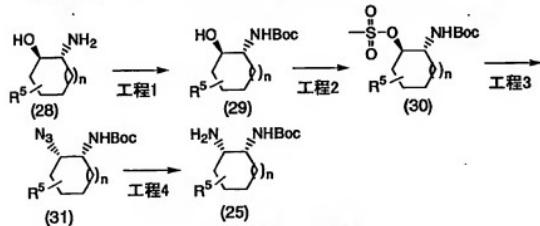
[式中、R¹¹⁰は、水素原子、BocまたはCbzを表す。]

化合物(21)は、置換D-オルニチンから、公知の方法で合成することができる。  
具体的には文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラクロク著, VCH publisher Inc., (1989)等）に記載されている方法等が挙げられる。

5

## 製造法10

化合物(25)は、例えば下記に示される方法に従って製造することができる。



10 [式中、R⁶およびnは項[1]記載と同義である。]

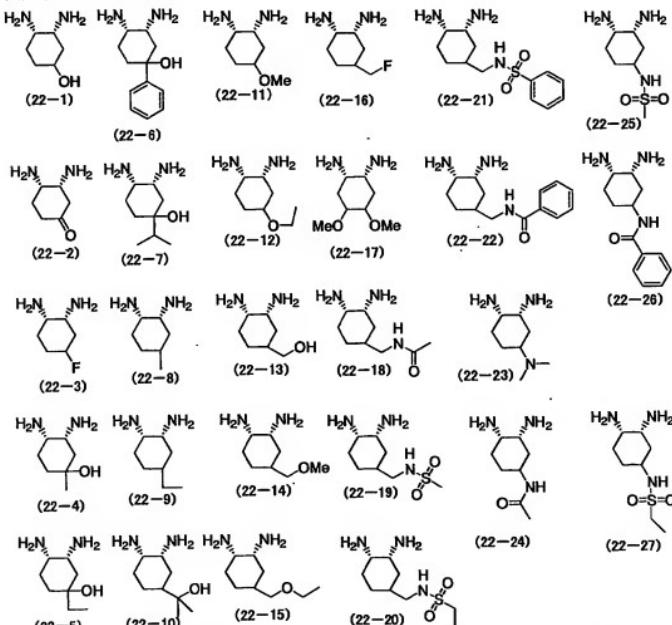
## 1) 工程1

文献（例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)など）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(28)から化合物(29)を製造することができる。化合物(28)は、J. Org. Chem. 50, 4154 (1985)に記載された製造法と同様な方法によって製造することができる。

## 2) 工程 2~4

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等）に記載されている方法と同様な方法によって、化合物(29)から化合物(25)を製造することができる。

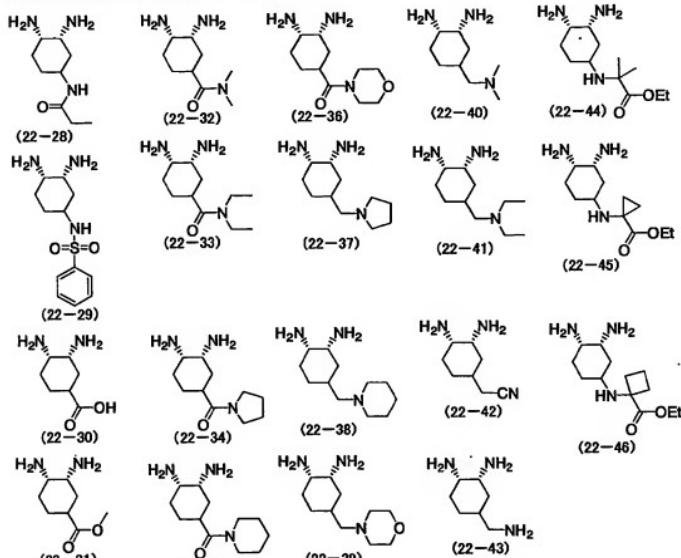
- 5 化合物(22)の具体的な例として、化合物(22-1)から化合物(22-27)の合成例を以下に示す。化合物(22-1)から化合物(22-27)は、薬学上許容される塩を含む。化合物(22-1)から化合物(22-27)は、文献（例えば、WO 01/174774およびComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等）に記載された方法に従って、  
10 製造することができる。



化合物(22)の具体的な例として、化合物(22-28)から化合物(22-46)の合成例を以下に示す。化合物(22-28)から化合物(22-46)は

143

、薬学上許容される塩を含む。化合物(22-28)から化合物(22-46)は文献(例えば、WO 01/74774およびComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載された方法に従って、製造することができる。



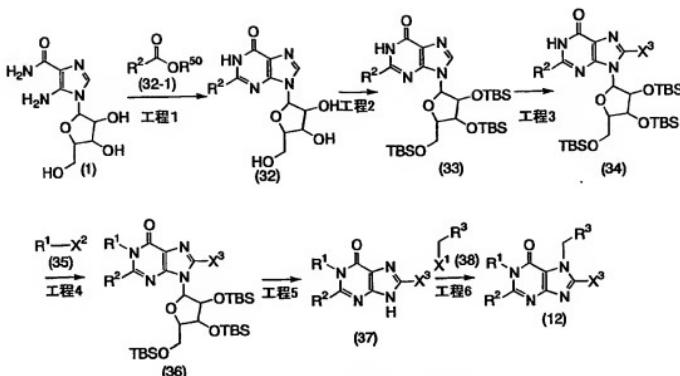
5

化合物(15)および化合物(23)は、市販品を用いることができる。

製造法 11

10 製造法1記載の化合物(12)は、例えば、下記に示される方法によって製造することもできる。

## 144



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、項[1]記載と同義であり、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>およびX<sup>3</sup>は製造法1と同義であり、R<sup>50</sup>は、メチル基、エチル基、プロピル基、2-ブロピル基、ベンジル基またはフェニル基を表す。]

## 5 1) 工程1

化合物（32）は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物（1）および化合物（32-1）と反応させることで製造することができる。塩基としては、ナトリウムメトキサイドまたはナトリウムエトキサイド等が挙げられる。化合物（32-1）の使用量としては、化合物（1）に対して通常5～30当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、エタノールまたはメタノール等が挙げられる。反応温度としては、約30℃～約100℃の範囲から選択することができる。

## 10 2) 工程2

化合物（33）は、不活性溶媒中、添加物の存在下または非存在下、塩基の存在下、化合物（32）をtert-ブチルジメチルシリルクロリドと反応させることで製造することができる。添加物としては、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等が挙げられ、その添加量としては化合物（32）に対して通常0.05～0.5当量の範囲から選択される。塩基としては、イミダゾール等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物（32）に対して通常3～20当量の範囲から選択される。tert-ブチルジメチルシリルクロリドの使用量としては、化合物（32）に対して通常3～6当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、N,N-ジメチルホルムア

ミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度としては、約10℃～約40℃の範囲から選択することができる。

### 3) 工程3

化合物(34)は、不活性溶媒中、化合物(33)を塩基と反応させ、さらにハロゲン化剤と反応させることで製造することができる。塩基の使用量としては、化合物(33)に対して通常2～5当量の範囲から選択される。ハロゲン化剤の使用量としては、化合物(33)に対して通常3～6当量の範囲から選択される。塩基としては、リチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウムまたはtert-ブチルリチウム等が挙げられ、好適には、tert-ブチルリチウム等が挙げられる。ハロゲン化剤としては、ジブロモテトラフルオロエタン、ジブロモテトラクロロエタン、臭素、N-ブロモスクシンイミドまたはN-クロロスクシンイミド等が挙げられ、好適には、ジブロモテトラフルオロエタン等が挙げられる。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、テトラヒドロフラン等が挙げられる。塩基と反応させる場合の反応温度としては、約-100℃～約25℃の範囲から選択することができる。また、該反応温度の範囲内において、反応温度を上昇させることもできる。ハロゲン化剤と反応させる場合の反応温度としては、約-100℃～約25℃の範囲から選択することができ、また、該反応温度の範囲内において、反応温度を上昇させることもできる。

### 4) 工程4

製造法1記載の工程7と同様な方法によって、化合物(34)から化合物(36)を製造することができる。

### 5) 工程5

25 製造法1記載の工程5と同様な方法によって、化合物(36)から化合物(37)を製造することができる。

### 6) 工程6

製造法1記載の工程6と同様な方法によって、化合物(37)から化合物(12)を製造することができる。

30 また、化合物(12)の製造において、一般にR<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>基が異なる窒素原子に

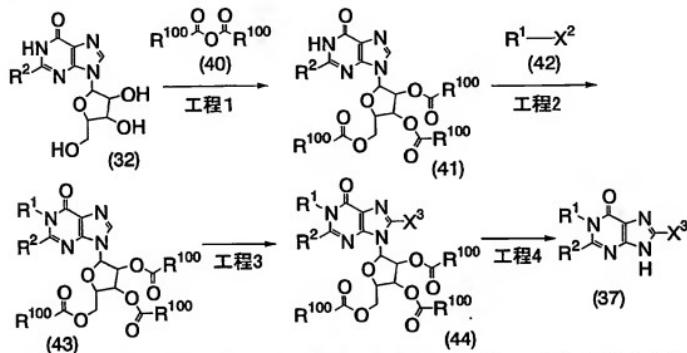
## 146

導入されたものも副生しうるが、その副生物は通常の精製方法で容易に除くことができる。化合物(32)は、公知の方法で製造することもできる。具体的には、文献（例えばJ. Med. Chem., 32, 218 (1989)等）に記載されている方法等が挙げられる。

5

## 製造法12

製造法11記載の化合物(37)は、例えば、下記に示される方法によって製造することもできる。



10 [式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、項[1]記載と同義であり、 $X^2$ 、 $X^3$  および  $R^{100}$  は、製造法1記載と同義である。]

## 1) 工程1

製造法1記載の工程1と同様な方法によって、化合物(32)から化合物(41)を製造することができる。

## 15 2) 工程2

製造法1記載の工程2と同様な方法によって、化合物(41)から化合物(43)を製造することができる。

## 3) 工程3

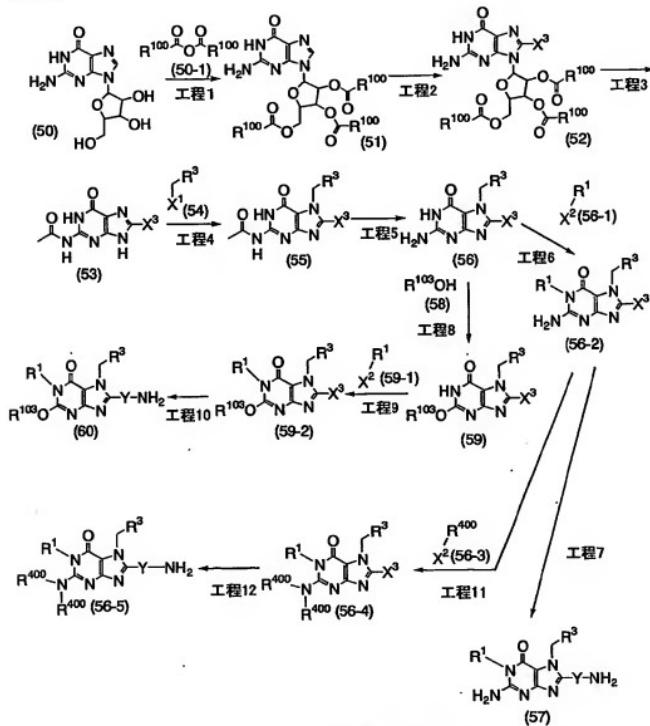
製造法1記載の工程3と同様な方法によって、化合物(43)から化合物(44)を製造することができる。

## 20 4) 工程4

製造法1記載の工程5と同様な方法によって、化合物(44)から化合物(37)を製造することができる。

## 製造法13

5 式(I)で表される化合物のうち、式(56-5)、式(57)、および式(60)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 $R^1$ 、 $R^3$ およびYは、項[1]記載と同義であり、 $R^{100}$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は製造法1記載と同義であり、 $R^{100}O$ は、項[1]記載の $R^2$ における

## 148

「置換されてもよいアルコキシ基」を表し、R<sup>4</sup>〇〇は、項[1]記載のR<sup>2</sup>における「置換されてもよいアミノ基」の置換基として例示されたアルキル基を表す。】

## 1) 工程1

化合物(51)は、化合物(50)から文献(例えばSynthesis 385 (1986)等)に記載された製造法と同様な方法によって、製造することができる。化合物(50)は、市販品を用いることができる。

## 2) 工程2

製造法1記載の工程2と同様な方法によって、化合物(51)から化合物(52)を製造することができる。

## 10 3) 工程3

製造法1記載の工程5と同様な方法によって、化合物(52)から化合物(53)を製造することができる。

## 4) 工程4

化合物(55)は、化合物(53)から文献(例えばSynthesis 775 (1999)等)に記載された製造法と同様な方法によって、製造することができる。また、化合物(55)の製造において、一般にR<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>基が異なる窒素原子に導入されたものも副生しうるが、その副生成物は通常の精製方法で容易に除くことができる。

## 5) 工程5

化合物(56)は、不活性溶媒中、化合物(55)と有機アミンを反応させることで製造することができる。有機アミンとしては、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミンまたはジエチルアミン等が挙げられる。有機アミンの使用量としては、化合物(55)に対して通常10～200当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、メタノール、エタノール、もしくは2-ブロバノール等のアルコール系溶媒が挙げられる。好適には、エタノール等が挙げられる。反応温度としては、約0℃～約40℃の範囲から選択することができる。

## 25 6) 工程6

文献(例えばTetrahedron 58, 3361 (2002)、J. Med. Chem. 34, 2380 (1991)、Tetrahedron Letters 34, 4595 (1993)、J. Org. Chem. 40, 185 (1975)、Chem. Ber. 80, 401 (1947)およびJ. Org. Chem. 41, 568 (1976)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(56)から化合物(56-2)を製造すること

ができる。

7) 工程 7

製造法 1 記載の工程 8～11 と同様な方法によって、化合物 (56-2) から化合物 (57) を製造することができる。

- 5 R<sup>1</sup> が水素原子である化合物 (57) は、化合物 (56) を出発原料として、上記と同様な方法によって製造することができる。

8) 工程 8

- 化合物 (59) は、酸存在下、化合物 (56) 、化合物 (58) 、および亜硝酸塩を反応させることで製造することができる。亜硝酸塩としては、亜硝酸ナトリウムおよび亜硝酸カリウムが挙げられる。酸としては、硫酸および硝酸が挙げられる。通常、化合物 (58) は溶媒として用いることが出来る。亜硝酸塩の使用量としては、化合物 (56) に対して通常 2～5 当量の範囲から選択される。硫酸の使用量としては、化合物 (58) に対して、0.05～0.1 倍 (体積比) の範囲から選択される。反応温度としては、約 50℃～約 150℃ の範囲から選択することができる。

9) 工程 9

製造法 1 記載の工程 7 と同様な方法によって、化合物 (59) から化合物 (59-2) を製造することができる。

10) 工程 10

- 20 製造法 1 記載の工程 8～11 と同様な方法によって、化合物 (59-2) から化合物 (60) を製造することができる。

R<sup>1</sup> が水素原子である化合物 (60) は、化合物 (59) を出発原料として、上記と同様な方法によって製造することができる。

11) 工程 11

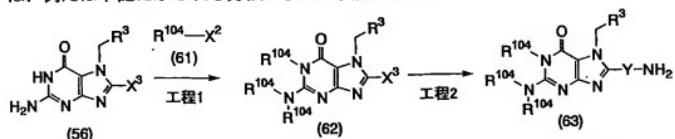
- 25 製造法 1 記載の工程 7 と同様な方法によって、化合物 (56-2) から化合物 (56-4) を製造することができる。

12) 工程 12

製造法 1 記載の工程 8～11 と同様な方法によって、化合物 (56-4) から化合物 (56-5) を製造することができる。

## 製造法 1.4

式(I)で表される化合物のうち、式(63)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



- 5 [式中、R<sup>3</sup>およびYは、項[1]記載と同義であり、X<sup>2</sup>およびX<sup>3</sup>は製造法1記載と同義であり、R<sup>104</sup>は、項[1]記載のR<sup>2</sup>における「置換されてもよいアミノ基」の置換基として例示されたアルキル基を表す。]

## 1) 工程1

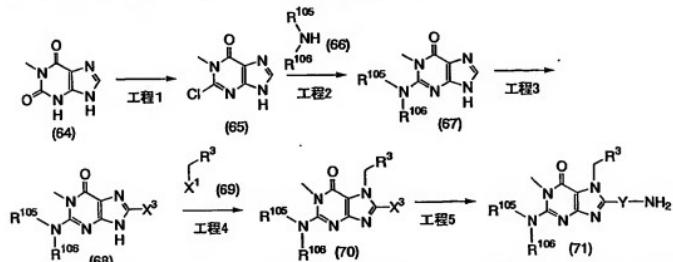
- 10 製造法1記載の工程7と同様な方法によって、化合物(56)から化合物(62)を製造することができる。

## 2) 工程2

- 15 製造法1記載の工程8～11と同様な方法によって、化合物(62)から化合物(63)を製造することができる。

## 15 製造法1.5

式(I)で表される化合物のうち、式(71)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



- 20 [式中、R<sup>3</sup>およびYは、項[1]記載と同義であり、X<sup>3</sup>は製造法1記載と同義であり、R<sup>105</sup> R<sup>106</sup> Nは、項[1]記載のR<sup>2</sup>における「置換されてもよいアミ

## 151

ノ基」または「置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基」を表す。】

## 1) 工程1

化合物(65)は、化合物(64)を、ジメチルアニリンもしくはジエチルアニリン等の塩基の存在下、必要に応じて不活性溶媒中、オキシ塩化リンと反応させることにより、製造することができる。塩基が液体の場合これを溶媒として用いることもできる。オキシ塩化リンの使用量としては、化合物(64)に対して、通常1～5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒、トルエン、ベンゼン、もしくはキレン等の炭化水素系溶媒、またはジクロロメタン、ジクロロエタン、もしくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。好適には、トルエン等が挙げられる。反応温度としては、約50℃～約150℃の範囲から選択される。化合物(64)は、市販品を用いることができる。

## 15 2) 工程2

化合物(67)は、不活性溶媒中、無機塩基存在下、化合物(65)と化合物(66)を反応させることにより製造することができる。無機塩基としては、炭酸カリウムもしくは炭酸ナトリウム等が挙げられる。不活性溶媒としては、メタノール、エタノール、もしくは2-ブロバノール等のアルコール系溶媒、トルエンもしくはベンゼンなどの炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒、またはテトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約0℃～約150℃の範囲から選択される。

## 3) 工程3

25 製造法1記載の工程2と同様な方法によって、化合物(67)から化合物(68)を製造することができる。

## 4) 工程4

製造法1記載の工程6と同様な方法によって、化合物(68)から化合物(70)を製造することができる。また、化合物(70)の製造において、一般にR<sup>3</sup>C

30 H<sub>2</sub>基が異なる窒素原子に導入されたものも副生しうるが、その副生成物は通常の

精製方法で容易に除くことができる。

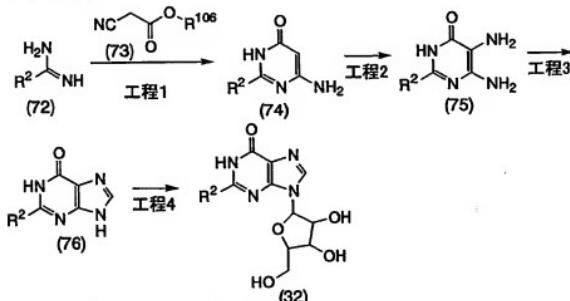
### 5) 工程5

製造法1記載の工程8～11と同様な方法によって、化合物(70)から化合物(71)を製造することができる。

5

### 製造法16

製造法11記載の化合物(32)は、例えば、下記製造法16に従って製造することもできる。



10 [式中、R<sup>2</sup>は項[1]記載と同義であり、R<sup>106</sup>はメチル基、エチル基、プロピル基、2-ブロピル基またはベンジル基を表す。]

#### 1) 工程1～2

文献（例えばJ. Org. Chem. 26, 4504 (1961)およびUS6423720等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(72)から化合物(75)を製造することができる。

15

#### 2) 工程3

文献（例えばSynthesis 125 (1993)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(75)から化合物(76)を製造することができる。

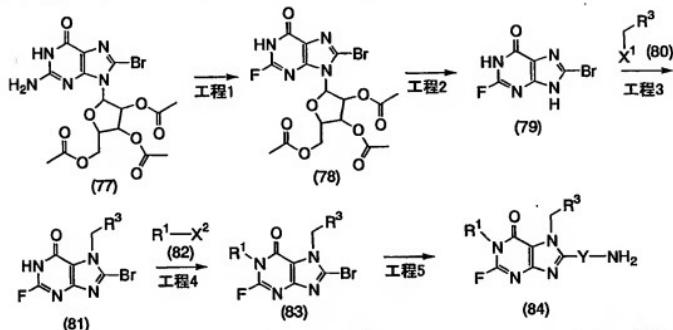
#### 3) 工程4

20 文献（例えばJ. Org. Chem. 58, 7258 (1993)、J. Heterocycl. Chem. 30, 1229 (1993)およびComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(

76) から化合物 (32) を製造することができる。

### 製造法 17

式 (I) で表される化合物のうち、式 (84) で表される化合物、またはその塩  
5 は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup> およびYは項[1]記載と同義であり、X<sup>1</sup> およびX<sup>2</sup> は製造法  
1記載と同義である。]

#### 1) 工程 1

10 文献（例えばTetrahedron Letters 31, 3019 (1990)等）に記載された製造法と  
同様な方法によって、化合物 (77) から化合物 (78) を製造することができる。  
。化合物 (77) は、グアノシンを出発原料に製造法 13 の工程 1～2 と同様な方  
法によって製造することができる。

#### 2) 工程 2

15 製造法 1 記載の工程 5 と同様な方法によって、化合物 (78) から化合物 (79)  
）を製造することができる。

#### 3) 工程 3

製造法 1 記載の工程 6 と同様な方法によって、化合物 (79) から化合物 (81)  
）を製造することができる。また、化合物 (81) の製造において、一般にR<sup>3</sup> C  
20 H<sub>2</sub> 基が異なる窒素原子に導入されたものも副生しうるが、その副生成物は通常の  
精製方法で容易に除くことができる。

## 4) 工程4

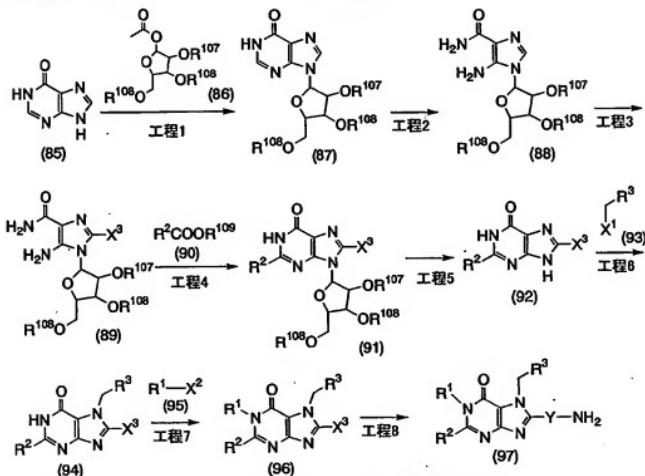
製造法1記載の工程7と同様な方法によって、化合物(81)から化合物(83)を製造することができる。

## 5) 工程5

5 製造法1記載の工程8～11と同様な方法によって、化合物(83)から化合物(84)を製造することができる。

## 製造法18

式(I)で表される化合物のうち、式(97)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびYは、項[1]記載と同義であり、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>およびX<sup>3</sup>は製造法1記載と同義であり、R<sup>107</sup>は、メチル基またはエチル基を表し、R<sup>108</sup>は、ベンジル基、メチル基、またはエチル基を表し、R<sup>109</sup>は、メチル基またはエチル基を表す。]

## 1) 工程1

化合物(87)は、化合物(85)から文献(例えばJ. Med. Chem. 36, 3230

## 155

(1993)等)に記載された製造法と同様な方法によって、製造することができる。化合物(86)は、市販品を用いるか、文献(例えばTetrahedron 50, 5361 (1994)等)に記載された方法に従って、製造することができる。

## 2) 工程2

5 文献(例えばJ. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 3489 (1999)、Chem. Pharm. Bull. 44, 288 (1996)およびTetrahedron Letters 34, 103 (1993)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(87)から化合物(88)を製造することができる。

## 3) 工程3

10 製造法1記載の工程2と同様な方法によって、化合物(88)から化合物(89)を製造することができる。

## 4) 工程4

文献(例えばHeterocycles 42, 691 (1996)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(89)から化合物(91)を製造することができる。

## 15 5) 工程5

製造法1記載の工程5と同様な方法によって、化合物(91)から化合物(92)を製造することができる。

## 6) 工程6

20 製造法1記載の工程6と同様な方法によって、化合物(92)から化合物(94)を製造することができる。また、化合物(94)の製造において、一般にR<sup>3</sup>C<sub>H</sub><sub>2</sub>基が異なる窒素原子に導入されたものも副生しうるが、その副生成物は通常の精製方法で容易に除くことができる。

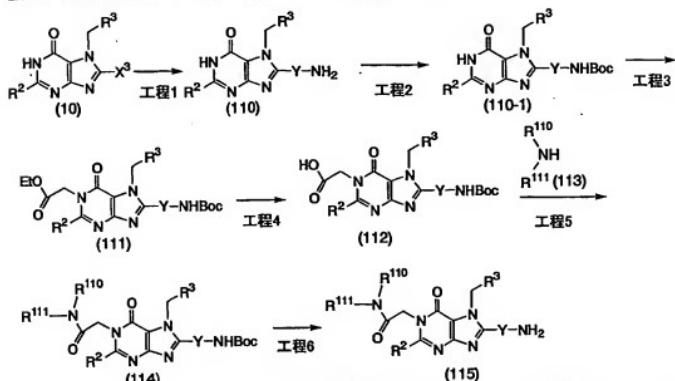
## 7) 工程7

25 製造法1記載の工程7と同様な方法によって、化合物(94)から化合物(96)を製造することができる。

## 8) 工程8

製造法1記載の工程8～11と同様な方法によって、化合物(96)から化合物(97)を製造することができる。

式(I)で表される化合物のうち、式(115)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびYは項[1]記載と同義であり、X<sup>3</sup>は、製造法1と同義5であり、R<sup>110</sup> R<sup>111</sup> NC(O)は、項[1]記載のR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>における「置換されてもよいアルキル基」の置換基として例示された「置換されてもよいカルバモイル基」を表す。]

1) 工程1

10 製造法1記載の工程8～11と同様な方法によって、化合物(10)から化合物(110)を製造することができる。

2) 工程2

15 製造法1記載の工程1と同様な方法によって、化合物(110)から化合物(110-1)を製造することができる。

3) 工程3

15 製造法1記載の工程7と同様な方法によって、化合物(110-1)から化合物(111)を製造することができる。

4) 工程4

化合物(112)は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(111)を加水分解することにより製造することができる。塩基としては、水酸化アルカリ（水酸化20ナトリウムまたは水酸化カリウム等）が挙げられ、通常、その水溶液が使用される

。不活性溶媒として、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約25°C～約80°Cの範囲から選択される。

### 5) 工程5

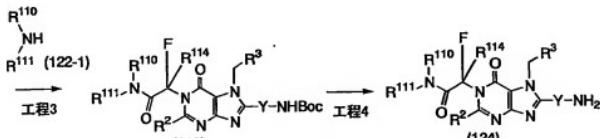
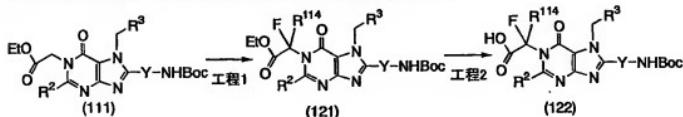
化合物(114)は、不活性溶媒中、ジシクロヘキシリカルボジイミド、もしくはカルボニルジイミダゾール等の脱水縮合剤を用いて、必要に応じて4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の添加剤の存在下に、化合物(112)と化合物(113)を縮合させることにより製造することができる。不活性溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、またはジクロロメタン、もしくはジクロロエタン等のハロゲン化炭素系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。好適には、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度は、通常約0°C～約50°Cの範囲で選択される。

### 6) 工程6

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(114)から化合物(115)を製造することができる。

### 製造法20

式(I)で表される化合物のうち、式(124)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびYは項[1]記載と同義であり、R<sup>110</sup>R<sup>111</sup>NC(O)は、項[1]記載のR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>における「置換されてもよいアルキル基」の置換基として例示された「置換されてもよいカルバモイル基」を表し、R<sup>114</sup>は

、水素原子またはフッ素原子を表す。】

1) 工程 1

文献（例えばAngew. Chem. 108, 1082 (1996)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 3275 (1998) およびTetrahedron Lett. 32, 1779 (1991)等）に記載された製造法  
5 と同様な方法によって、化合物（111）から化合物（121）を製造することができる。

2) 工程 2

製造法 1 9 記載の工程 4 と同様な方法によって、化合物（121）から化合物（  
122）を製造することができる。

10 3) 工程 3

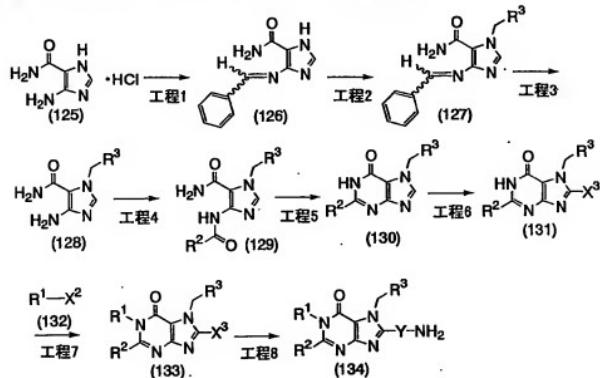
製造法 1 9 記載の工程 5 と同様な方法によって、化合物（122）から化合物（  
123）を製造することができる。

4) 工程 4

15 製造法 2 記載の工程 2 と同様な方法によって、化合物（123）から化合物（  
124）を製造することができる。

製造法 2 1

式 (I) で表される化合物のうち、式 (134) で表される化合物、またはその  
塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  およびYは項[1]記載と同義であり、 $X^2$  および $X^3$  は、製造法1と同義である。]

### 1) 工程 1~5

文献（例えばWO 99/03858等）に記載された製造法と同様な方法によつ

- 5 て、化合物(125)から化合物(130)を製造することができる。

## 2) 工程 6

製造法11記載の工程3と同様な方法によって、化合物(130)から化合物(131)を製造することができる。該工程における好適な塩基としては、tert-ブチルリチウム等が挙げられる。

10 3) 工程7

製造法1記載の工程7と同様な方法によって、化合物(131)から化合物(133)を製造することができる。

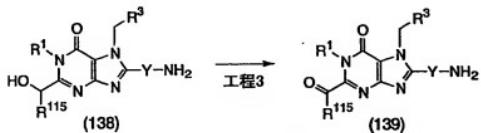
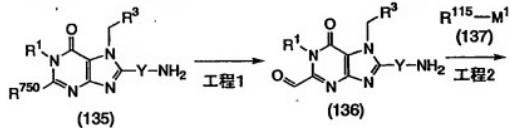
4) 工程 8

15 製造法1記載の工程8~11と同様な方法によって、化合物(133)から化合物(134)を製造することができる。

$R^1$  が水素原子である化合物 (134) は、化合物 (131) を出発原料として、上記と同様な方法によって製造することができる。

製造法 22

- 20 式(I)で表される化合物のうち、式(139)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 $R^1$ 、 $R^3$  および Y は項[1]記載と同義であり、 $R^{1-5}C(O)$  は項[

## 160

1]記載のR<sup>2</sup>における「置換されてもよいアロイル基」および「置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基」を表し、R<sup>7-5-0</sup>はビニルもしくは1-プロペニルを表し、M<sup>1</sup>は、リチウム、マグネシウムクロライド、またはマグネシウムプロマイドを表す。】

## 5 1) 工程1

文献（例えばTetrahedron 45, 3653 (1989)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（135）から化合物（136）を製造することができる。化合物（135）は、具体的には、製造法1記載の化合物（17）もしくは化合物（18）、製造法21記載の化合物（134）、製造法23記載の化合物（142-10 3）、製造法29記載の化合物（188-5）、および製造法32記載の化合物（228）もしくは化合物（224）を表す。

## 2) 工程2

化合物（138）は、不活性溶媒中、化合物（136）と化合物（137）を反応させることで製造することができる。化合物（137）の使用量としては、化合物（136）に対して通常1～5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、テトラヒドロフラン等が挙げられる。反応温度としては、約-100℃～約25℃の範囲から選択することができる。化合物（137）は、市販品を用いるか、実験化学講座(日本化学会編、丸善)25巻等に記載された方法によって製造することができる。

## 20 3) 工程3

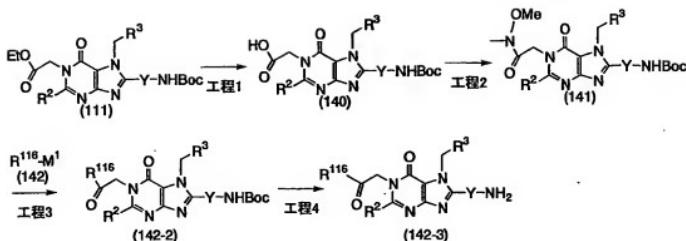
文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（138）から化合物（139）を製造することができる。

25

## 製造法23

式(I)で表される化合物のうち、式（142-3）で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## 161



[式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびYは項[1]記載と同義であり、M<sup>1</sup>は、製造法2記載と同義であり、R<sup>116</sup>-M<sup>1</sup>（O）は項[1]記載のR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>における「置換されてもよいアルキル基」の置換基として例示された「置換されてもよいアロイル基」および「置換されてもよい含窒素ヘテロアリールカルボニル基」を表す。]

5 1) 工程1

製造法1 9記載の工程4と同様な方法によって、化合物(111)から化合物(140)を製造することができる。

10 2) 工程2～3

文献（例えばBioorg. Med. Chem. Lett. 11, 2951 (2001)、Tetrahedron Letters 42, 8955 (2001)、Synthesis 1852 (2000)、Organic Letters 2, 4091 (2000)、Tetrahedron Letters 42, 5609 (2001)、Synthesis 2239 (2001)、Synlett 5, 715 (2002)、J. Org. Chem. 67, 5032 (2002)、Bioorg. Med. Chem.

15 Lett. 11, 287 (2001)およびTetrahedron Letters 42, 3763 (2001)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(140)から化合物(142-2)を製造することができる。化合物(142)は、市販品を用いるか、実験化学講座（日本化学会編、丸善）25巻等に記載された方法によって製造することができる。

3) 工程4

20 製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(142-2)から化合物(142-3)を製造することができる。

製造法2 4

式(I)で表される化合物のうち、式(143)で表される化合物、またはその塩

162

は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 $R^1$ 、 $R^3$  およびYは項[1]記載と同義である。]

### 1) 工程 1

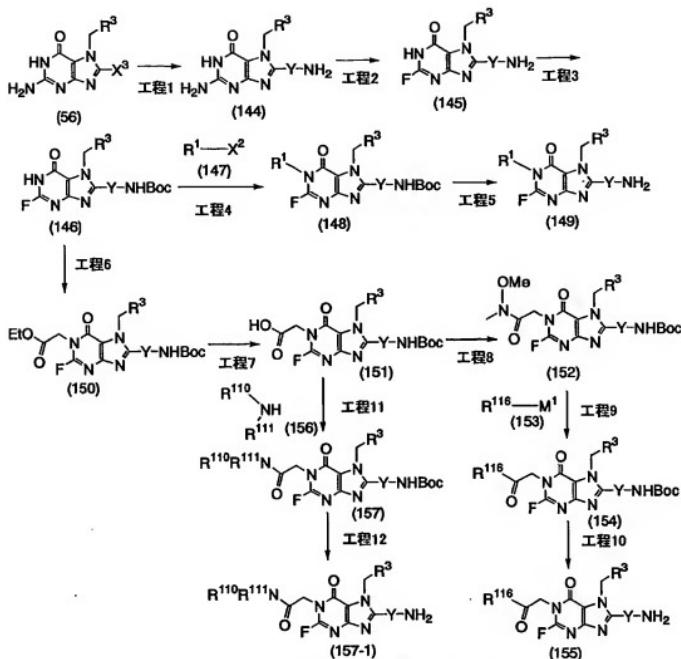
- 文献(例えばBioorganic & Medicinal Chemistry 10, 3555 (2002)、  
Tetrahedron Lett. 31, 3019 (1990)、Tetrahedron 52, 23 (1996) および  
Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids 20, 59 (2001)等)に記載された製  
造法と同様な方法によって、化合物(57)から化合物(143)を製造するこ  
ことができる。

10

製造法 25

式(I)で表される化合物のうち、式(149)、式(155)および式(157-1)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## 163



[式中、 $R^1$ 、 $R^3$  およびYは項[1]記載と同義であり、式中、 $X^2$  および $X^3$  は製造法1と同義であり、 $M^1$  は、製造法2 2記載と同義であり、 $R^{116} - C(O)$  は製造法2 3記載と同義であり、 $R^{110} - R^{111} - R^{112} - NC(O)$  は、項[1]記載のR

5 1 および $R^2$  における「置換されてもよいアルキル基」の置換基として例示された「置換されてもよいカルバモイル基」および「置換されてもよい含窒素ヘテロアリールアミノカルボニル基」を表す。]

- 1) 工程1  
製造法1記載の工程8～11と同様な方法によって、化合物(56)から化合物(144)を製造することができる。
- 2) 工程2  
製造法2 4記載の工程1と同様な方法によって、化合物(144)から化合物(145)を製造することができる。

## - 1 6 4

145) を製造することができる。

## 3) 工程 3

製造法 1 記載の工程 1 と同様な方法によって、化合物 (145) から化合物 (146) を製造することができる。

## 5 4) 工程 4

製造法 1 記載の工程 7 と同様な方法によって、化合物 (146) から化合物 (148) を製造することができる。

## 5) 工程 5

10 製造法 2 記載の工程 2 と同様な方法によって、化合物 (148) から化合物 (149) を製造することができる。

## 6) 工程 6

製造法 1 記載の工程 7 と同様な方法によって、化合物 (146) から化合物 (150) を製造することができる。

## 7) 工程 7

15 製造法 19 記載の工程 4 と同様な方法によって、化合物 (150) から化合物 (151) を製造することができる。

## 8) 工程 8~9

製造法 23 記載の工程 2~3 と同様な方法によって、化合物 (151) から化合物 (154) を製造することができる。

## 20 9) 工程 10

製造法 2 記載の工程 2 と同様な方法によって、化合物 (154) から化合物 (155) を製造することができる。

## 10) 工程 11

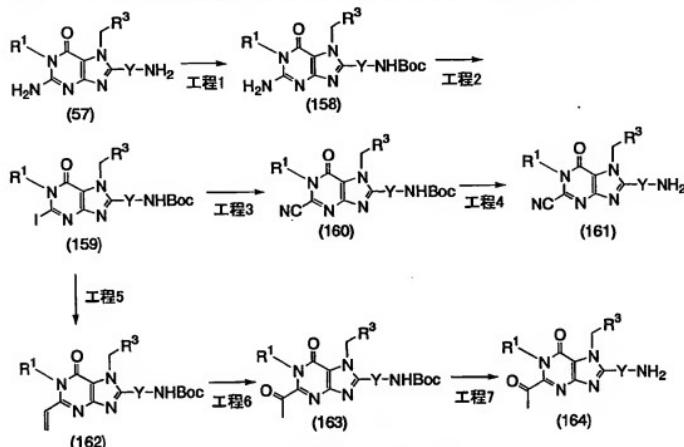
25 製造法 19 記載の工程 5 と同様な方法によって、化合物 (151) から化合物 (157) を製造することができる。

## 11) 工程 12

製造法 2 記載の工程 2 と同様な方法によって、化合物 (157) から化合物 (157-1) を製造することができる。

## 30 製造法 26

式(I)で表される化合物のうち、式(161)および式(164)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup> およびYは項[1]記載と同義である。]

5 1) 工程1

製造法10記載の工程1と同様な方法によって、化合物(57)から化合物(158)を製造することができる。

2) 工程2

文献(例えばTetrahedron 46, 7677 (1990)およびBioorganic & Medicinal

10 Chemistry 10, 3555 (2002)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(159)から化合物(160)を製造することができる。

3) 工程3

文献(例えばTetrahedron 46, 7677 (1990)およびBioorganic & Medicinal

Chemistry 10, 3555 (2002)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合

15 物(159)から化合物(160)を製造することができる。

4) 工程4

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(160)から化合物(1

61)を製造することができる。

## 166

## 5) 工程 5

文献（例えばTetrahedron 46, 7677 (1990) およびBioorganic & Medicinal Chemistry 10, 3555 (2002) 等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（169）から化合物（162）を製造することができる。

## 5 6) 工程 6

文献（例えばTetrahedron Lett. 39, 6667 (1998) およびJ. Am. Chem. Soc. 100, 5437 (1978) 等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（162）から化合物（163）を製造することができる。

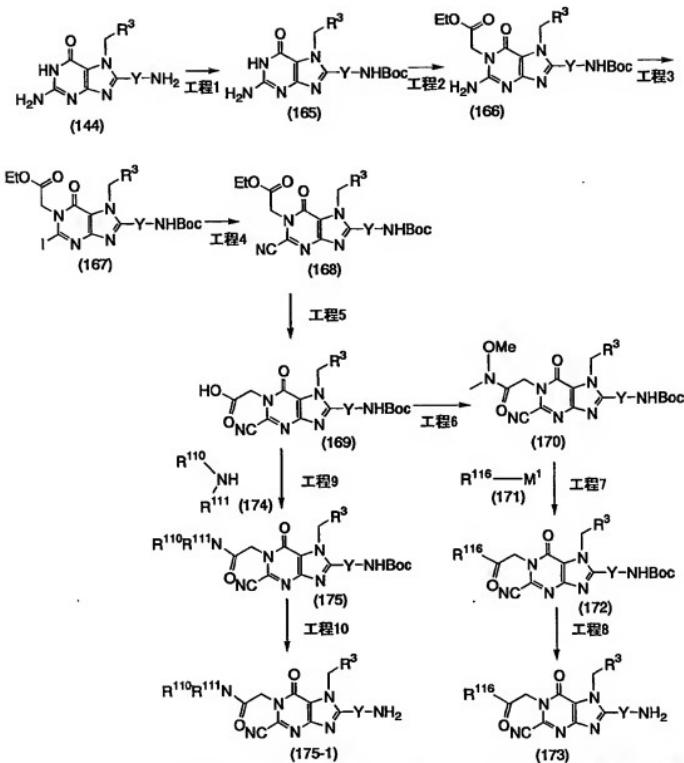
## 7) 工程 7

10 製造法 2 記載の工程 2 と同様な方法によって、化合物（163）から化合物（164）を製造することができる。

## 製造法 2 7

式 (I) で表される化合物のうち、式（173）および式（175-1）で表さ  
15 れる化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

167



[式中、R<sup>3</sup> およびYは項[1]記載と同義であり、M<sup>1</sup>は、製造法2記載と同義であり、R<sup>1 1 6</sup> C (O) は製造法2記載と同義であり、R<sup>1 1 0</sup> R<sup>1 1 1</sup> NC (O) は、製造法2記載と同義である。]

## 5 1) 工程 1.

製造法 10 記載の工程 1 と同様な方法によって、化合物 (144) から化合物 (165) を製造することができる。

## 2) 工程2

製造法 1.3 記載の工程 6 と同様な方法によって、化合物 (165) から化合物 (

## 168

166) を製造することができる。

3) 工程3

製造法26記載の工程2と同様な方法によって、化合物(166)から化合物(167)を製造することができる。

5 4) 工程4

製造法26記載の工程3と同様な方法によって、化合物(167)から化合物(168)を製造することができる。

5) 工程5

製造法19記載の工程4と同様な方法によって、化合物(168)から化合物(169)を製造することができる。

6) 工程6~7

製造法23記載の工程2~3と同様な方法によって、化合物(169)から化合物(172)を製造することができる。化合物(171)は、市販品を用いるか、実験化学講座(日本化学会編、丸善)25巻等に記載された方法によって製造することができる。

15 7) 工程8

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(172)から化合物(173)を製造することができる。

8) 工程9

20 製造法19記載の工程5と同様な方法によって、化合物(169)から化合物(175)を製造することができる。

9) 工程10

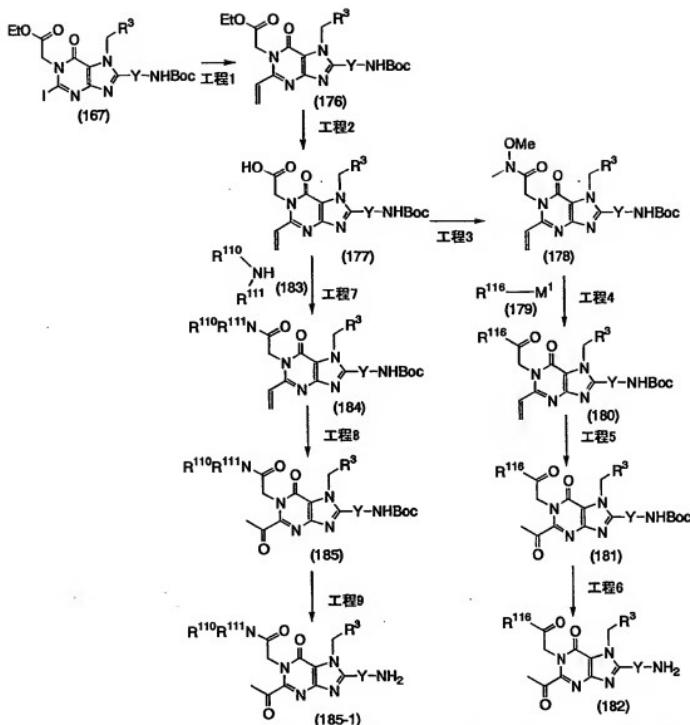
製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(175)から化合物(175-1)を製造することができる。

25

製造法28

式(I)で表される化合物のうち、式(182)および式(185-1)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## 169



[式中、 $R^3$  および  $Y$  は項[1]記載と同義であり、 $M^1$  は、製造法2 2 記載と同義であり、 $R^{110}R^{111}C(O)$  は製造法2 3 記載と同義であり、 $R^{110}R^{111}NC$  5 (O) は製造法2 5 と同義である。]

## 1) 工程 1

製造法2 6 記載の工程5と同様な方法によって、化合物(167)から化合物(176)を製造することができる。

## 2) 工程 2

10 製造法1 9 記載の工程4と同様な方法によって、化合物(176)から化合物(

177) を製造することができる。

3) 工程 3~4

製造法 23 記載の工程 2~3 と同様な方法によって、化合物 (177) から化合物 (180) を製造することができる。化合物 (179) は、市販品を用いるか、

- 5 実験化学講座(日本化学会編、丸善) 25巻等に記載された方法によって製造することができる。

4) 工程 5

製造法 26 記載の工程 6 と同様な方法によって、化合物 (180) から化合物 (181) を製造することができる。

- 10 5) 工程 6

製造法 2 記載の工程 2 と同様な方法によって、化合物 (181) から化合物 (182) を製造することができる。

6) 工程 7

- 15 製造法 19 記載の工程 5 と同様な方法によって、化合物 (177) から化合物 (184) を製造することができる。

7) 工程 8

製造法 26 記載の工程 6 と同様な方法によって、化合物 (184) から化合物 (185) を製造することができる。

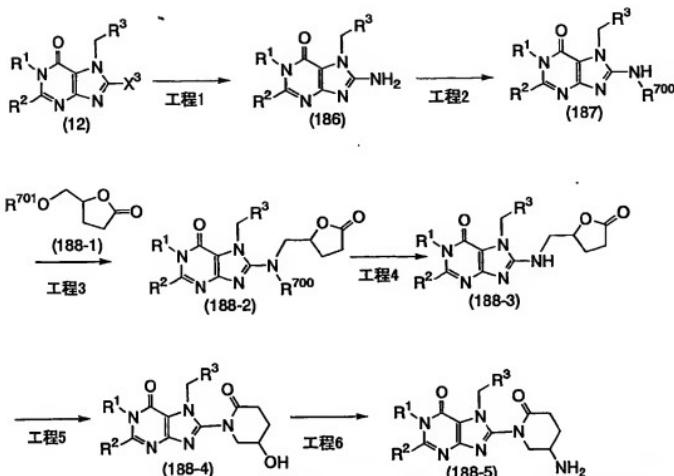
8) 工程 9

- 20 製造法 2 記載の工程 2 と同様な方法によって、化合物 (185) から化合物 (185-1) を製造することができる。

製造法 29

- 25 式 (I) で表される化合物のうち、式 (188-5) で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

171



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は項[1]記載と同義であり、X<sup>3</sup>は製造法1記載と同義であり、R<sup>700</sup>は、p-ニトロベンゼンスルホニル基またはo-ニトロベンゼンスルホニル基を表し、R<sup>701</sup>は、水素原子、ベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、またはメタンスルホニル基を表す。]

## 5 1) 工程1

文献（例えばHeterocycles 38, 529 (1994)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（12）から化合物（186）を製造することができる。

## 2) 工程2

10 文献（例えばTetrahedron Lett. 42, 871 (2001)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（186）から化合物（187）を製造することができる。

## 3) 工程3

15 R<sup>701</sup>が水素原子の場合、文献（例えばTetrahedron Lett. 42, 871 (2001)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（187）から化合物（188-2）を製造することができる。R<sup>701</sup>がベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、またはメタンスルホニル基の場合、文献（例えばComprehensive

Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（187）から化合物（18-2）を製造することができる。化合物（188-1）は、光学活性体も含む。

4) 工程4~5

5 文献（例えばTetrahedron Lett. 42, 871 (2001)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（188-2）から化合物（188-4）を製造することができる。

5) 工程6

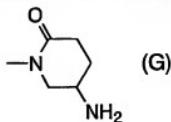
製造法10記載の工程2~4と同様な方法によって、化合物（188-4）から

10 化合物（188-5）を製造することができる。

製造法30

Y-NH<sub>2</sub>が下記式(G)で表される、製造法13記載の化合物（57）、製造法13記載の化合物（56-5）、製造法17記載の化合物（84）、製造法21

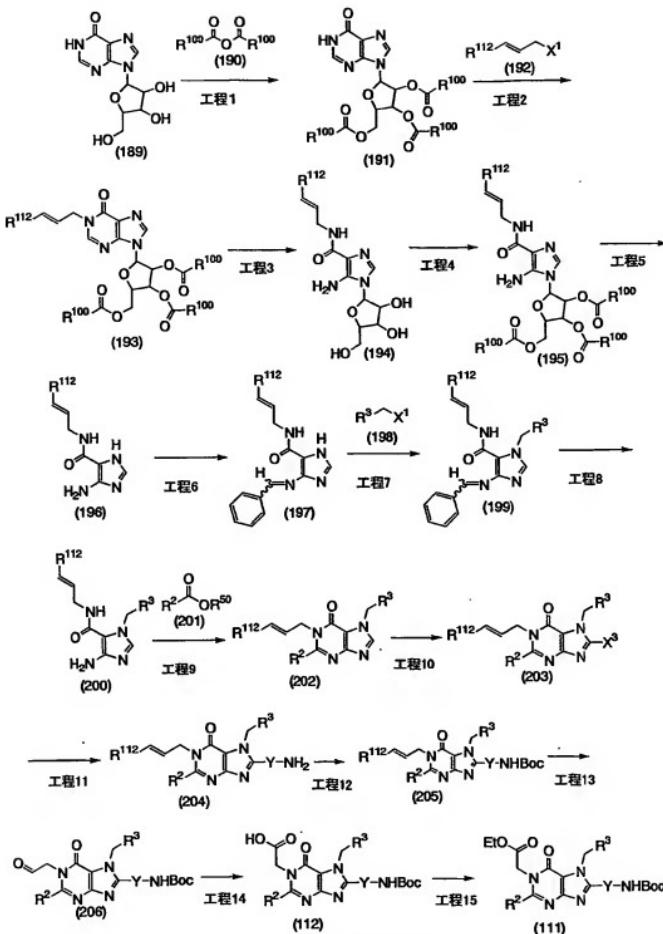
15 記載の化合物（134）、製造法31記載の化合物（204）および製造法25記載の化合物（144）は、製造法29記載の工程1~6と同様な方法によって、それぞれ対応する出発原料である製造法13記載の化合物（56-2）、製造法13記載の化合物（56-4）、製造法17記載の化合物（83）、製造法21記載の化合物（133）、製造法31記載の化合物（203）および製造法25記載の化  
20 合物（56）から製造することができる。



製造法31

25 製造法19記載の化合物（111）は、例えば、下記製造法に従って製造することもできる。

173



[式中、 $R^2$ 、 $R^3$ およびYは項[1]記載と同義であり、 $R^{100}$ 、 $X^1$ および $X^3$ は製造法1記載と同義であり、 $R^{50}$ は製造法11記載と同義であり、 $R^{112}$ はメチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはフェニルを表す。]

## 1) 工程 1

製造法 1 記載の工程 1 と同様な方法によって、化合物 (189) から化合物 (191) を製造することができる。

## 2) 工程 2

5 製造法 1 記載の工程 6 と同様な方法によって、化合物 (191) から化合物 (193) を製造することができる。

## 3) 工程 3

製造法 1 記載の工程 2 と同様な方法によって、化合物 (193) から化合物 (194) を製造することができる。

## 10 4) 工程 4

製造法 1 記載の工程 1 と同様な方法によって、化合物 (194) から化合物 (195) を製造することができる。

## 5) 工程 5

15 製造法 1 記載の工程 5 と同様な方法によって、化合物 (195) から化合物 (196) を製造することができる。

## 6) 工程 6～8

製造法 2 1 記載の工程 1～3 と同様な方法によって、化合物 (196) から化合物 (200) を製造することができる。

## 7) 工程 9

20 製造法 1 1 記載の工程 1 と同様な方法によって、化合物 (200) から化合物 (202) を製造することができる。

## 8) 工程 10

製造法 1 1 記載の工程 3 と同様な方法によって、化合物 (202) から化合物 (203) を製造することができる。該工程における好適な塩基としては、tert-ブチルリチウム等が挙げられる。

## 25 9) 工程 11

製造法 1 記載の工程 8～11 と同様な方法によって、化合物 (203) から化合物 (204) を製造することができる。

## 10) 工程 12

30 製造法 1 0 記載の工程 1 と同様な方法によって、化合物 (204) から化合物 (

205) を製造することができる。

11) 工程13

製造法22記載の工程1と同様な方法によって、化合物(205)から化合物(206)を製造することができる。

5 12) 工程14

文献(例えばTetrahedron Letters 37, 2573 (1996)、Tetrahedron 52, 8989 (1996)、Synlett 1555 (2001)およびSynlett 1599 (2001)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(206)から化合物(112)を製造することができます。

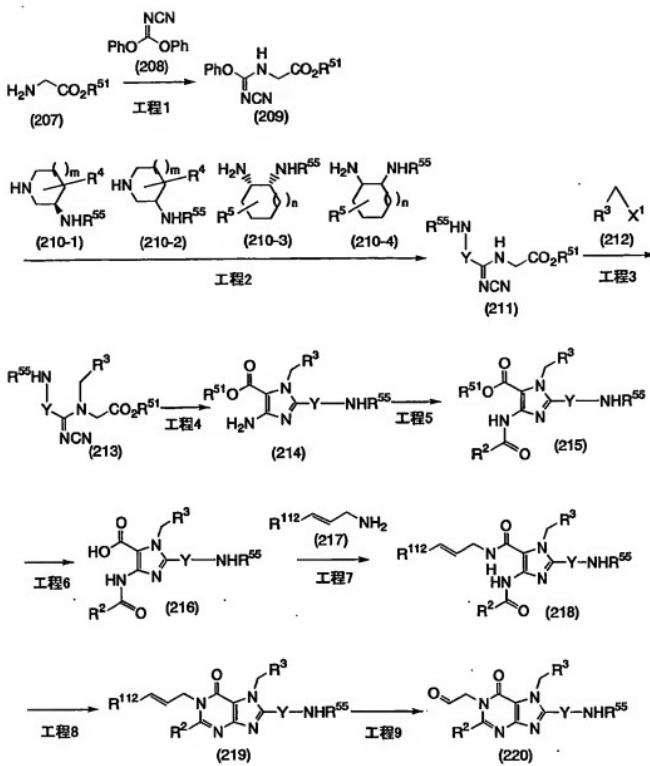
10 13) 工程15

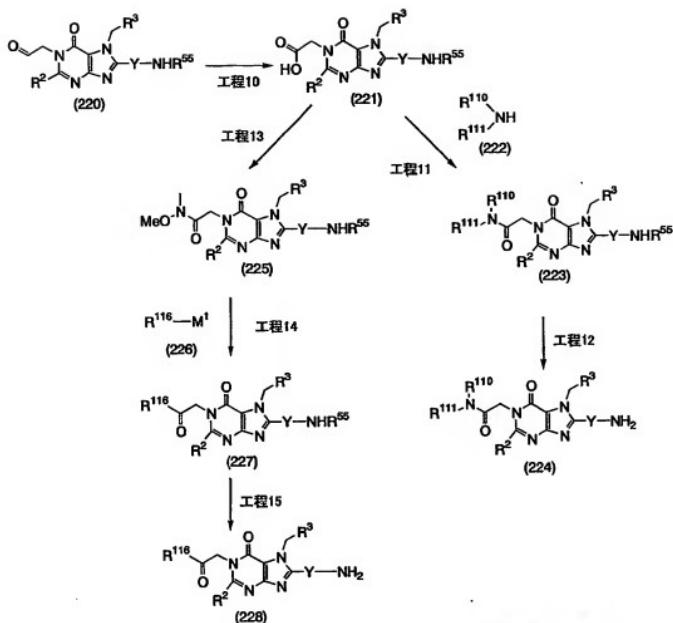
文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(112)から化合物(111)を製造することができる。

15 製造法32

式(I)で表される化合物のうち、式(224)および式(228)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

1 7 6





[式中、m、n、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> およびYは項[1]記載と同義であり、M<sup>1</sup>は、製造法2記載と同義であり、R<sup>5-1</sup>はメチル、エチル、3-メチル-2-ブテニルまたは2-ブロベニルを表し、R<sup>5-5</sup>はBocまたはCbzを表し、R<sup>5-12</sup>は製造法3記載と同義であり、R<sup>1-1-6</sup>C(O)は製造法2記載と同義であり、R<sup>1-1-0</sup>R<sup>1-1-1</sup>NC(O)は、製造法2記載と同義である。]

### 1) 工程1

- 文献（例えはBioorg. Med. Chem. Lett. 12, 653 (2002)、Chem. Pharm. Bull. 45, 2005 (1997)、Tetrahedron Letters 39, 7983 (1998)、Tetrahedron 46, 7803 (1990)、Tetrahedron Letters 32, 691 (1991)、Tetrahedron 51, 5369 (1995)、J. Med. Chem. 38, 3236 (1995) およびJ. Heterocycl. Chem. 24, 275 (1987)等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(207)から化合物(209)を製造することができる。

## 2) 工程 2

製造法 1 記載の工程 8 または工程 9 と同様な方法によって、化合物 (209) から化合物 (211) を製造することができる。

## 3) 工程 3

- 5 製造法 1 記載の工程 6 と同様な方法によって、化合物 (211) から化合物 (213) を製造することができる。

## 4) 工程 4

文献（例えばWO 02/068420等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (213) から化合物 (214) を製造することができる。

## 10 5) 工程 5

文献（例えばWO 99/03858、*Tetrahedron Letters* 38, 7963 (1997)、*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12, 543 (2002)、*Heterocycles* 57, 123 (2002)、*Tetrahedron Letters* 41, 9957 (2000) および*Tetrahedron Letters* 42, 2201 (2001)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (214) から化合物 (215) を製造することができる。

## 15 6) 工程 6

R<sup>5 1</sup> が、メチル基、またはエチル基の場合、製造法 1 9 記載の工程 4、または文献（例えばWO 99/64426等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (215) から化合物 (216) を製造することができる。R<sup>5 1</sup> が、3-メチル-2-ブテニル基の場合、文献（例えばSynlett 137 (2002)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (215) から化合物 (216) を製造することができる。R<sup>5 1</sup> が、2-プロペニル基の場合、文献（例えばSynlett 722 (2000)、*Tetrahedron* 57, 3435 (2001)、*Tetrahedron* 56, 5353 (2000)、*J. Org. Chem.* 67, 4975 (2002) および*J. Org. Chem.* 63, 9103 (1998)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (215) から化合物 (216) を製造することができる。

## 20 7) 工程 7

文献（例えばBioorg. Med. Chem. Lett. 6, 1483 (1996)、*Tetrahedron Letters* 37, 7031 (1996)、*Tetrahedron Letters* 37, 8081 (1996)、*Tetrahedron Letters* 41, 6171 (2000) およびSynth. Commun. 23, 2265 (1993)等）に記載された製造法

と同様な方法によって、化合物（216）から化合物（218）を製造することができる。

8) 工程8

文献（例えばWO 99/03858等）に記載された製造法と同様な方法によつて、化合物（218）から化合物（219）を製造することができる。

9) 工程9

製造法2記載の工程1と同様な方法によって、化合物（219）から化合物（220）を製造することができる。

10) 工程10

10 製造法31記載の工程14と同様な方法によって、化合物（220）から化合物（221）を製造することができる。

11) 工程11

製造法19記載の工程5と同様な方法によって、化合物（221）から化合物（223）を製造することができる。

15 12) 工程12

R<sup>5-5</sup> がBocの場合、製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物（223）から化合物（224）を製造することができる。また、R<sup>5-5</sup> がCbzの場合、文献（例えばJ. Am. Chem. Soc. 85, 2149 (1963)、Tetrahedron Lett. 41, 3029 (2000) およびTetrahedron Lett. 36, 8677 (1995)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（223）から化合物（224）を製造することができる。化合物（224）がラセミ体である場合、製造法1記載の工程10と同様な方法によって、光学活性体を製造することもできる。

13) 工程13～14

25 製造法23記載の工程2～3と同様な方法によって、化合物（221）から化合物（227）を製造することができる。化合物（226）は、市販品を用いるか、実験化学講座（日本化学会編、丸善）25巻等に記載された方法によって製造することができます。

14) 工程15

30 R<sup>5-6</sup> がBocの場合、製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物（227）から化合物（228）を製造することができる。また、R<sup>5-5</sup> がCbzの

180

場合、文献(例えばJ. Am. Chem. Soc. 85, 2149 (1963)、Tetrahedron Lett. 41, 3029 (2000) およびTetrahedron Lett. 36, 8677 (1995)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(227)から化合物(228)を製造することができる。化合物(228)がラセミ体である場合、製造法1記載の工程1.0と同様な方法によって、光学活性体を製造することもできる。

製造法33

製造法 3.2 記載の化合物（210-1）は以下の方法によって、製造することができる。



[式中、mおよびR<sup>4</sup>は項[1]記載と同義であり、R<sup>5</sup>は製造法32記載と同義である。]

### 1) 工程 1

文献(例えばJ. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233(1999)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(21)から化合物(210-1)を製造することができる。

製造法 3-4

製造法 3 2 記載の化合物（210-2）は以下の方法によって、製造することができる。



[式中、mおよびR<sup>4</sup>は項[1]記載と同義であり、R<sup>5</sup>は製造法32記載と同義である。]

### 1) 工程 1

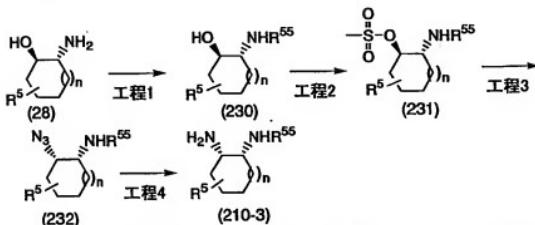
25 鹿島法 3-3 記載の工程 1 と同様な方法によって、化合物 (1-3) から化合物 (2)

10-2) を製造することができる。

### 製造法 3-5

製造法 3-2 記載の化合物 (210-3) は以下の方法によって、製造するこ

5 ができる。



[式中、n および R<sup>5</sup> は項[1]記載と同義であり、R<sup>5-5</sup> は製造法 3-2 記載と同義である。]

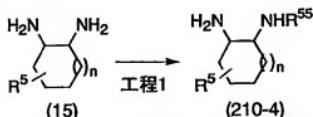
#### 1) 工程 1 ~ 4

10 製造法 1-0 記載の工程 1 ~ 4 と同様な方法によって、化合物 (28) から化合物 (210-3) を製造することができる。

### 製造法 3-6

製造法 3-2 記載の化合物 (210-4) は以下の方法によって、製造するこ

15 ができる。



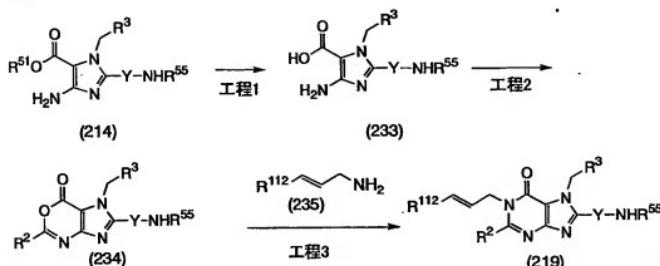
[式中、n および R<sup>5</sup> は項[1]記載と同義であり、R<sup>5-5</sup> は製造法 3-2 記載と同義である。]

#### 1) 工程 1

20 製造法 3-3 記載の工程 1 と同様な方法によって、化合物 (15) から化合物 (210-4) を製造することができる。

## 製造法 37

製造法 32 記載の化合物（219）は以下の方法によって、製造することもできる。



- 5 [式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{Y}$ は項[1]記載と同義であり、 $\text{R}^{51}$ および $\text{R}^{55}$ は製造法 32 記載と同義であり、 $\text{R}^{112}$ は製造法 31 記載と同義である。]

## 1) 工程 1

製造法 19 記載の工程 4 と同様な方法によって、化合物（214）から化合物（233）を製造することができる。

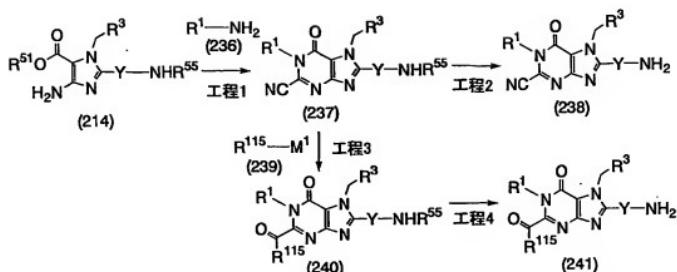
## 10 2) 工程 2～3

文献（例えばJ. Med. Chem. 15, 106 (1972)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（233）から化合物（219）を製造することができる。

## 製造法 38

- 15 式（I）で表される化合物のうち、式（238）および式（241）で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

183



[式中、 $R^1$ 、 $R^3$ およびYは項[1]記載と同義であり、 $R^{1\sim 5}C(O)$ は製造法22記載と同義であり、 $R^{5\sim 1}$ および $R^{5\sim 5}$ は製造法32記載と同義であり、 $M^1$ は、製造法22記載と同義である。]

## 5 1) 工程1

文献(例えばJ. Heterocycl. Chem. 35, 659 (1998)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(214)および化合物(236)から化合物(237)を製造することができる。

## 2) 工程2

10 製造法32記載の工程12と同様な方法によって、化合物(237)から化合物(238)を製造することができる。

## 3) 工程3

文献(例えばJ. Org. Chem. 59, 4844 (1994)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(237)から化合物(240)を製造することができる。

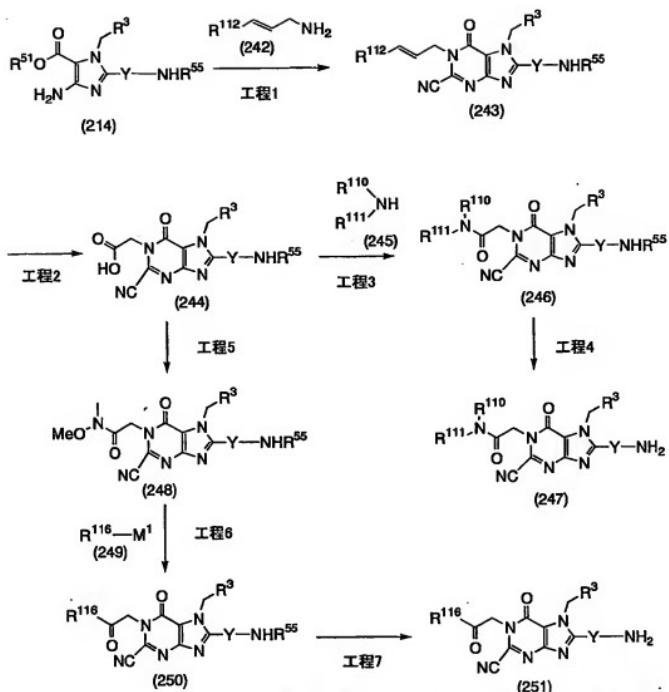
## 15 4) 工程4

製造法32記載の工程12と同様な方法によって、化合物(240)から化合物(241)を製造することができる。

## 製造法39

20 式(I)で表される化合物のうち、式(247)および式(251)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## 184



[式中、R<sup>3</sup> およびYは項[1]記載と同義であり、M<sup>1</sup> は、製造法2記載と同義であり、R<sup>5-1</sup> およびR<sup>5-5</sup> は製造法3記載と同義であり、R<sup>1-1-2</sup> は製造法1記載と同義であり、R<sup>1-1-6</sup> C(O) は製造法2記載と同義であり、R<sup>1-1-0</sup> は、R<sup>1-1-1</sup> NC(O) は、製造法2記載と同義である。]

5 R<sup>1-1-1</sup> NC(O) は、製造法2記載と同義である。]

## 1) 工程1

製造法38記載の工程1と同様な方法によって、化合物(214)および化合物(242)から化合物(243)を製造することができる。

## 2) 工程2

10 製造法22記載の工程1および製造法31の工程14と同様な方法によって、化合物(243)から化合物(244)を製造することができる。

## 3) 工程 3

製造法 1 9 記載の工程 5 と同様な方法によって、化合物（244）から化合物（246）を製造することができる。

## 4) 工程 4

5 製造法 3 2 記載の工程 1 2 と同様な方法によって、化合物（246）から化合物（247）を製造することができる。

## 5) 工程 5~6

製造法 2 3 記載の工程 2~3 と同様な方法によって、化合物（244）から化合物（250）を製造することができる。

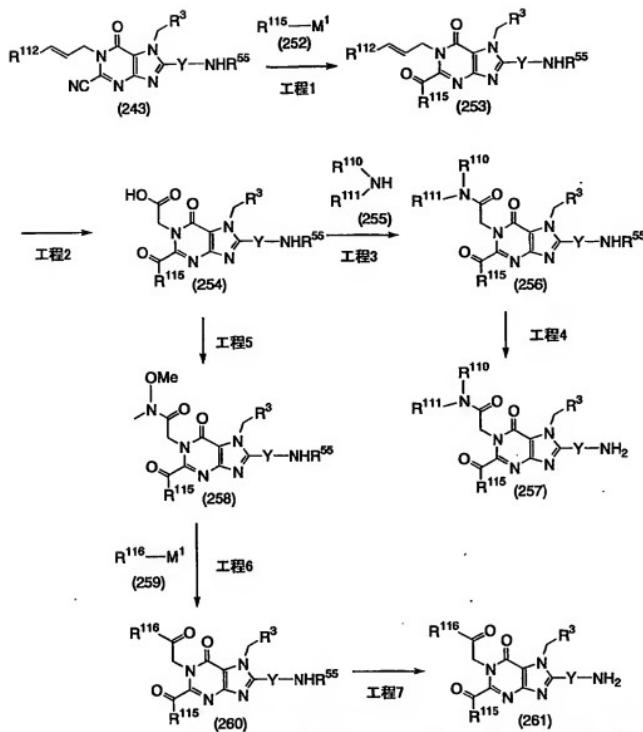
## 10 6) 工程 7

製造法 3 2 記載の工程 1 2 と同様な方法によって、化合物（250）から化合物（251）を製造することができる。

## 製造法 4 0

15 式 (I) で表される化合物のうち、式 (257) および式 (261) で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

186



[式中、 $R^3$  および  $Y$  は項[1]記載と同義であり、 $M^1$  は、製造法 2 2 記載と同義であり、 $R^{115}$  は製造法 3 2 記載と同義であり、 $R^{111}$  は製造法 3 1 記載と同義であり、 $R^{116}$  C (O) は製造法 2 3 記載と同義であり、 $R^{115}$  C (O) は製造法 2 2 記載と同義であり、 $R^{110}$  R $^{111}$  NC (O) は、製造法 2 5 記載と同義である。]

## 1) 工程 1

製造法 3 8 記載の工程 3 と同様な方法によって、化合物 (243) から化合物 (253) を製造することができる。

## 10 2) 工程 2

## 187

製造法 2 2 記載の工程 1 および製造法 3 1 の工程 1 4 と同様な方法によって、化合物（253）から化合物（254）を製造することができる。

## 3) 工程 3

製造法 1 9 記載の工程 5 と同様な方法によって、化合物（254）から化合物（256）を製造することができる。

## 4) 工程 4

製造法 3 2 記載の工程 1 2 と同様な方法によって、化合物（256）から化合物（257）を製造することができる。

## 5) 工程 5～6

10 製造法 2 3 記載の工程 2～3 と同様な方法によって、化合物（254）から化合物（260）を製造することができる。

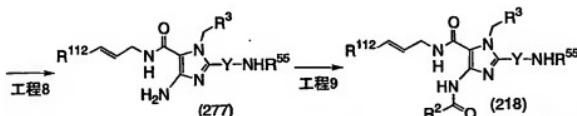
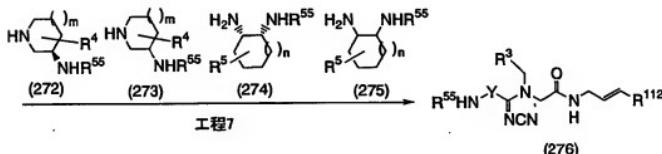
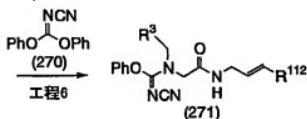
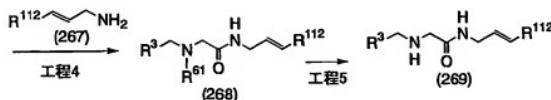
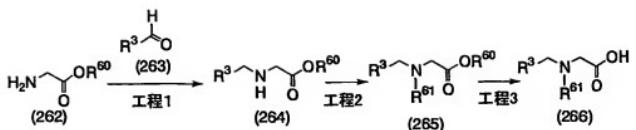
## 6) 工程 7

製造法 3 2 記載の工程 1 2 と同様な方法によって、化合物（260）から化合物（261）を製造することができる。

15

## 製造法 4 1

製造法 3 2 記載の化合物（218）は、例えば、下記製造法に従って製造することもできる。



[式中、m、n、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  および $\text{Y}$ は項[1]記載と同義であり、 $\text{R}^{112}$ は製造法3 1記載と同義であり、 $\text{R}^{55}$ は製造法3 2記載と同義であり、 $\text{R}^{60}$ は、メチルまたはエチルを表し、 $\text{R}^{61}$ は、Bocを表す。]

### 5 1) 工程1

文献（例えばWO 00/18790等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（262）から化合物（264）を製造することができる。

### 2) 工程2

製造法9記載の工程3と同様な方法によって、化合物（264）から化合物（2

65) を製造することができる。

3) 工程3

製造法19記載の工程4と同様な方法によって、化合物(265)から化合物(266)を製造することができる。

5 4) 工程4

製造法19記載の工程5と同様な方法によって、化合物(266)から化合物(268)を製造することができる。

5) 工程5

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(268)から化合物(269)を製造することができる。

10 6) 工程6

製造法32記載の工程1と同様な方法によって、化合物(269)から化合物(271)を製造することができる。

7) 工程7

15 製造法1記載の工程8~9と同様な方法によって、化合物(271)から化合物(276)を製造することができる。

8) 工程8

製造法32記載の工程4と同様な方法によって、化合物(276)から化合物(277)を製造することができる。

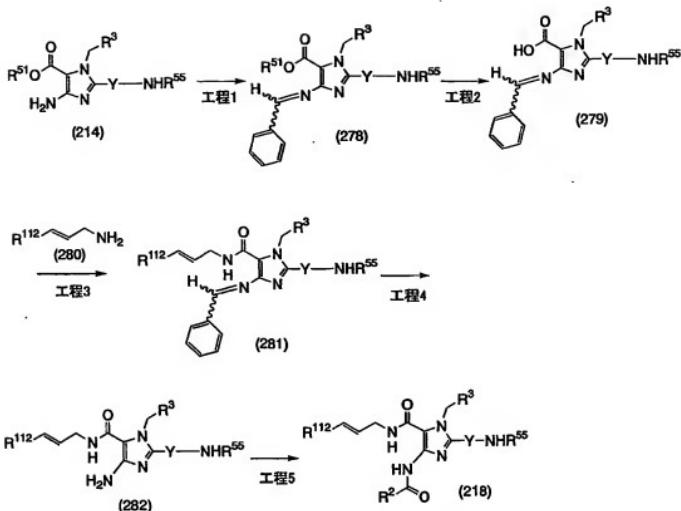
20 9) 工程9

製造法32記載の工程5と同様な方法によって、化合物(277)から化合物(218)を製造することができる。

製造法42

25 製造法32記載の化合物(218)は、例えば、下記製造法に従って製造することもできる。

190



[式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびYは項[1]記載と同義であり、R<sup>5</sup>①およびR<sup>5</sup>⑤は製造法3.2記載と同義であり、R112は製造法3.1記載と同義である。]

5 1) 工程1

製造法2.1記載の工程1と同様な方法によって、化合物(214)から化合物(278)を製造することができる。

2) 工程2

製造法3.2記載の工程6と同様な方法によって、化合物(278)から化合物(279)を製造することができる。

3) 工程3

製造法3.2記載の工程7と同様な方法によって、化合物(279)から化合物(281)を製造することができる。

4) 工程4

15 製造法2.1記載の工程3と同様な方法によって、化合物(281)から化合物(282)を製造することができる。化合物(281)のR<sup>5</sup>⑤がBocの場合、本

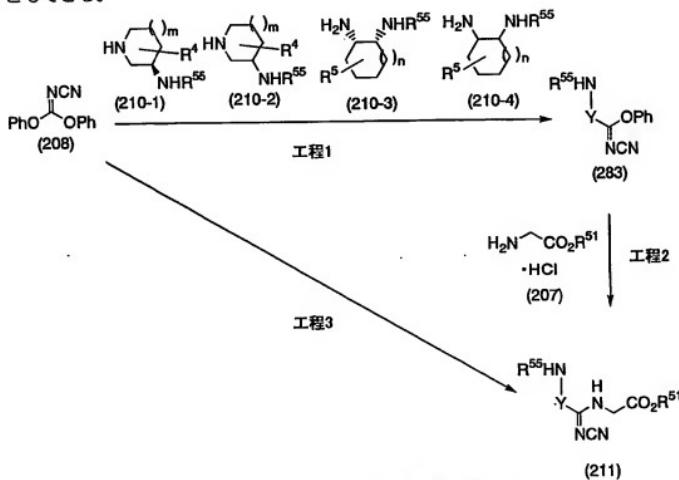
工程において、化合物(282)のR<sup>5</sup>が水素原子である化合物が生成する場合もあるが、製造法3記載の工程1と同様な方法によって、化合物(282)のR<sup>5</sup>を水素原子からBocにすることができる。

### 5) 工程5

- 5 製造法3記載の工程5と同様な方法によって、化合物(282)から化合物(218)を製造することができる。

### 製造法4 3

- 10 製造法3記載の化合物(211)は、例えば、下記製造法に従って製造することもできる。



[式中、m、n、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびYは項[1]記載と同義であり、R<sup>5</sup>とR<sup>5</sup>は、製造法3記載と同義である。]

### 1) 工程1

- 15 製造法3記載の工程2と同様な方法によって、化合物(208)から化合物(283)を製造することができる。

### 2) 工程2

製造法 3 2 記載の工程 1 と同様な方法によって、化合物 (283) から化合物 (211) を製造することができる。

### 3) 工程3

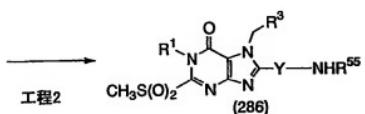
化合物(211)は、化合物(208)から下記に示す(1)～(2)の反応を行うことによって製造することもできる。

(1) 化合物(208)を、不活性溶媒中、化合物(210-1)、化合物(210-2)、化合物(210-3)または化合物(210-4)を反応させる。不活性溶媒としては、メタノール、エタノールまたは2-ブロパノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。

10 (2) 製造法43における工程3の(1)における反応混合物に対し、塩基および化合物(207)を加え、反応させる。塩基としては、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、4-(ジメチルアミノ)ピリジンまたはピコリン等の有機塩基類等が挙げられる。好適には、トリエチルアミン等が挙げられる。化合物(207)の使用量としては、化合物(208)に対して通常3～10当量の範囲から選択される。塩基の使用量としては、化合物(208)に対して通常5～15当量の範囲から選択される。反応温度としては、約50℃～約150℃の範囲から選択することができる。

制造法44

化合物(286)は、例えば、下記製造法に従って製造することもできる。



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびYは項[1]記載と同義であり、R<sup>5-1</sup>およびR<sup>5-5</sup>は製造法3-2記載と同義である。]

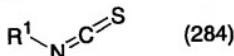
1) 工程1

化合物(285)は、化合物(214)から下記に示す(1)～(3)の反応を

5 行うことによって製造することができる。

化合物(214)を、塩基の存在下、ピリジン中、

式



[式中、R<sup>1</sup>は項[1]記載と同義である。]で表される化合物(284)と反応させる。反応温度としては、約50℃～約150℃の範囲から選択することができる。化合物(284)の使用量としては、通常1～3当量の範囲から選択される。

(2) 製造法4-4における工程1の(1)における反応混合物に対し、塩基を加え、反応させる。塩基としては、炭酸セシウム、炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、通常1～5当量の範囲から選択される。

15 反応温度としては、約50℃～約150℃の範囲から選択される。

(3) 製造法4-4における工程1の(2)における反応混合物に対し、ヨウ化メチルを加え、反応させる。ヨウ化メチルの使用量としては、通常1～5当量の範囲から選択される。反応温度としては、約-10℃～約40℃の範囲から選択される。

2) 工程2

20 工程2として、下記の製造法(A)および製造法(B)を用いることができる。  
製造法(A)：化合物(286)は、化合物(285)を、不活性溶媒中、タングステン酸ナトリウムおよび過酸化水素水の混合物と反応させることにより、製造することができる。不活性溶媒としては、アルコール系溶媒(エタノール、メタノールまたは2-ブロバノール等)、または有機酸(酢酸またはプロピオン酸等)等が挙げられ、通常アルコール系溶媒と有機酸の混合溶媒が用いられる。タングステン酸ナトリウムの使用量としては、化合物(285)に対して通常1～5当量の範囲から選択される。過酸化水素水(通常は30%水溶液)の使用量としては、化合物(285)に対して通常10～100当量の範囲から選択される。反応温度としては、約-10℃～約40℃の範囲から選択することができる。

## 194

製造法（B）：化合物（286）は、化合物（285）を、不活性溶媒中、オキソソ（登録商標、アルドリッヂ）と反応させることにより、製造することができる。

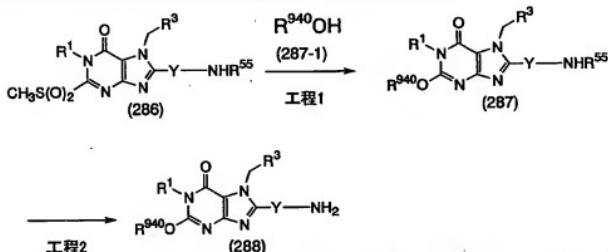
不活性溶媒としては、アルコール系溶媒（エタノール、メタノールまたは2-ブローパノール等）等が挙げられる。オキソソ（登録商標、アルドリッヂ）の使用量とし

- 5 ては、化合物（285）に対して通常1～20当量の範囲から選択される。反応温度としては、約-10℃～約40℃の範囲から選択することができる。

## 製造法45

式（I）で表される化合物のうち、式（288）で表される化合物、またはその

- 10 塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{Y}$ は項[1]記載と同義であり、 $\text{R}^{51}$ は製造法3

2記載と同義であり、 $\text{R}^{940}\text{O}$ は、項[1]記載の $\text{R}^2$ における「置換されてもよい

アルコキシ基」、「置換されてもよいアリールオキシ基」、「置換されてもよいア

- 15 ラルキルオキシ基」、「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」、および式（

T1）～（T6）で表される基を表す。】

## 1) 工程1

化合物（287）は、不活性溶媒中、化合物（286）および塩基と反応させた

化合物（287-1）を反応させることによって製造することができる。塩基とし

- 20 ては、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、炭酸セシウム、炭

酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムフェノキシド、カリウムフェノキシドま

たは水素化ナトリウム等が挙げられ、好適には水素化ナトリウム等が挙げられる。

塩基の使用量としては、化合物（287-1）に対し通常1～5当量の範囲から選

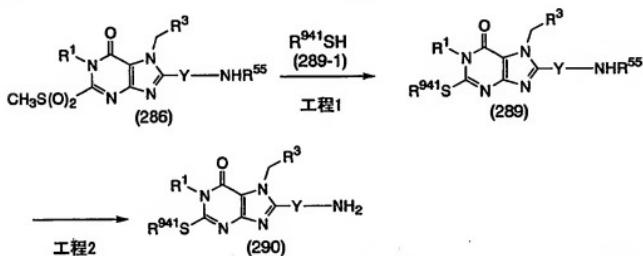
択される。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約-10°C~約50°Cの範囲から選択することができる。

## 2) 工程2

- 5 製造法32記載の工程12と同様な方法によって、化合物(287)から化合物(288)を製造することができる。

## 製造法46

- 10 式(I)で表される化合物のうち、式(290)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびおよびYは項[1]記載と同義であり、R<sup>55</sup>は製造法3記載と同義であり、R<sup>941</sup>Sは、項[1]記載のR<sup>2</sup>における「置換されてもよいアルキルチオ基」および「置換されてもよいアリールチオ基」を表す。]

15 1) 工程1

製造法45記載の工程1と同様な方法によって、化合物(286)から化合物(289)を製造することができる。

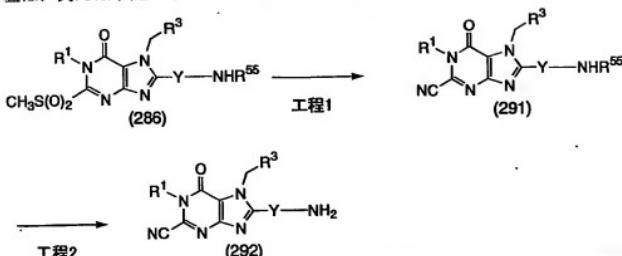
2) 工程2

- 20 製造法32記載の工程12と同様な方法によって、化合物(289)から化合物(290)を製造することができる。

## 製造法47

式(I)で表される化合物のうち、式(292)で表される化合物、またはその

塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびYは項[1]記載と同義であり、R<sup>5</sup>は製造法3  
2記載と同義である。]

5 1) 工程1

化合物(291)は、不活性溶媒中、化合物(286)とシアノ化ナトリウムまたはシアノ化カリウムを反応させることによって製造することができる。シアノ化ナトリウムまたはシアノ化カリウムの使用量としては、化合物(286)に対し通常0.8～5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約-10℃～約50℃の範囲から選択することができる。

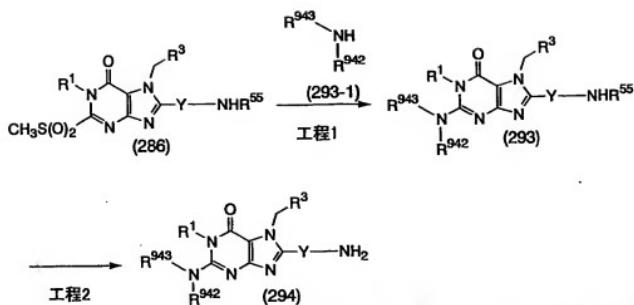
2) 工程2

製造法3 2記載の工程1 2と同様な方法によって、化合物(289)から化合物(290)を製造することができる。

製造法4 8

式(I)で表される化合物のうち、式(294)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

197



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびYは項[1]記載と同義であり、R<sup>5</sup>は製造法3記載と同義であり、R<sup>942</sup>R<sup>943</sup>Nは、項[1]記載のR<sup>2</sup>における「置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基」および「置換されてもよいアミノ基」を表す。]

### 5 1) 工程1

化合物(293)は、不活性溶媒中の存在下または非存在下、化合物(286)と化合物(293-1)を反応させることによって製造することができる。化合物(293-1)の使用量としては、化合物(286)に対し通常10～100当量の範囲から選択される。化合物(293-1)が液体の場合、溶媒として用いることができる。不活性溶媒としては、アルコール系溶媒(エタノール、メタノールまたは2-ブロバノール等)等が挙げられる。反応温度としては、約50℃～約150℃の範囲から選択することができる。

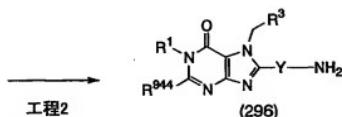
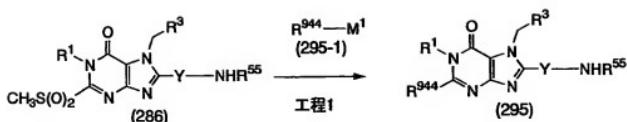
### 2) 工程2

製造法3記載の工程12と同様な方法によって、化合物(293)から化合物(294)を製造することができる。

### 製造法49

式(I)で表される化合物のうち、式(296)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## 198



- [式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびYは項[1]記載と同義であり、M<sup>1</sup>は、製造法2記載と同義であり、R<sup>55</sup>は製造法3-2記載と同義であり、R<sup>944</sup>は、項[1]記載のR<sup>2</sup>における「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいシクロアルキル基」、「置換されてもよいアルケニル置換基」、「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいヘテロアリール基」、「置換されてもよいヘテロアリールアルキル」および「置換されてもよいアラルキル基」を表す。]
- 5 1) 工程1

化合物(295)は、不活性溶媒中、化合物(286)と化合物(295-1)10を反応させることによって製造することができる。化合物(295-1)の使用量としては、化合物(286)に対し通常3～10当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約-10℃～約50℃の範囲から選択することができる。

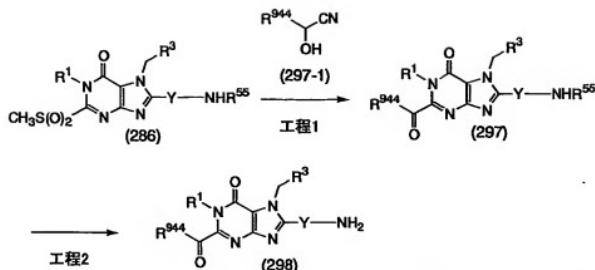
15 2) 工程2

製造法3-2記載の工程1-2と同様な方法によって、化合物(295)から化合物(296)を製造することができる。

製造法5-0

20 式(I)で表される化合物のうち、式(298)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## 199



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびYは項[1]記載と同義であり、R<sup>5</sup>は製造法3  
2記載と同義であり、R<sup>944</sup>C(O)は、項[1]記載のR<sup>2</sup>における「置換されてもよいアロイル基」および「置換されてもよい含空素ヘテロアリールカルボニル基」を表す。]

## 1) 工程1

化合物(297)は、塩基存在下、不活性溶媒中、化合物(286)と化合物(297-1)を反応させることによって製造することができる。化合物(297-1)の使用量としては、化合物(286)に対し通常3～10当量の範囲から選択される。塩基としては、水素化ナトリウム等が挙げられる。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約50℃～約150℃の範囲から選択することができる。

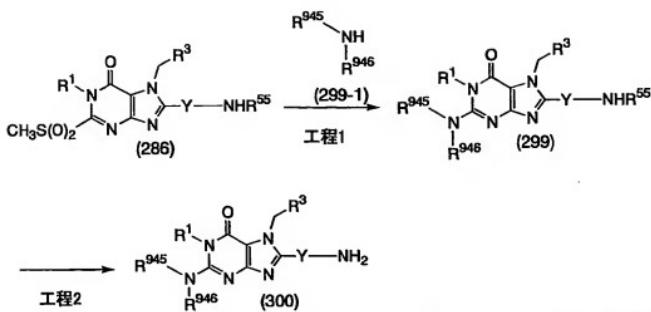
## 2) 工程2

15 製造法3記載の工程12と同様な方法によって、化合物(297)から化合物(298)を製造することができる。

## 製造法51

式(I)で表される化合物のうち、式(300)で表される化合物、またはその  
20 塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

200



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびYは項[1]記載と同義であり、R<sup>5</sup>は製造法3  
2記載と同義であり、R<sup>945</sup>R<sup>946</sup>Nは、項[1]記載のR<sup>2</sup>における「置換されても  
よいヘテロアリール基（ピロール、イミダゾール、ピラゾール等）」および「置換  
されてもよいアミノ基」を表す。]

### 1) 工程1

化合物(299)は、不活性溶媒中、化合物(286)および塩基と反応させた  
化合物(299-1)を反応させることによって製造することができる。塩基としては、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、炭酸セシウム、炭  
酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムフェノキシド、カリウムフェノキシドま  
たは水素化ナトリウム等が挙げられ、好適には水素化ナトリウム等が挙げられる。

塩基の使用量としては、化合物(299-1)に対し通常1～3当量の範囲から選  
択される。化合物(299-1)の使用量としては、化合物(286)に対し通常  
2～10当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、  
1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合溶媒等が挙  
げられる。反応温度としては、約-10℃～約50℃の範囲から選択するこ  
ができる。

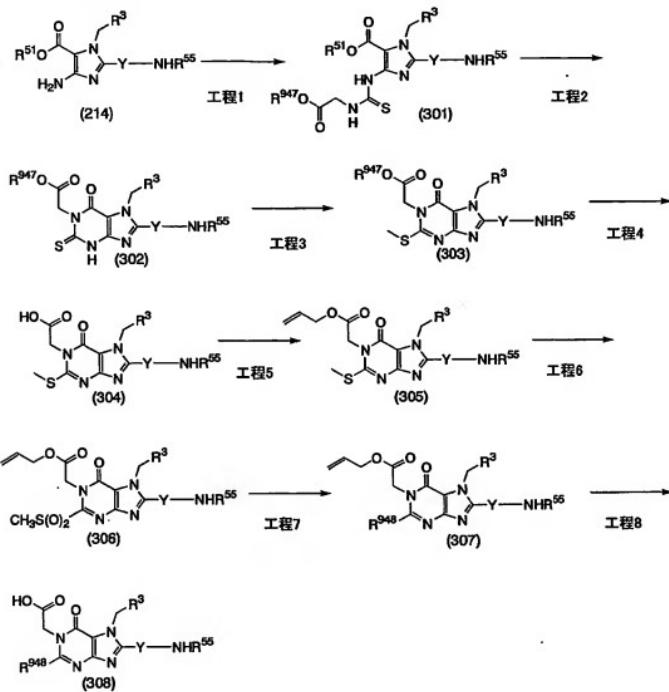
### 2) 工程2

製造法3 2記載の工程1 2と同様な方法によって、化合物(299)から化合物  
(300)を製造することができる。

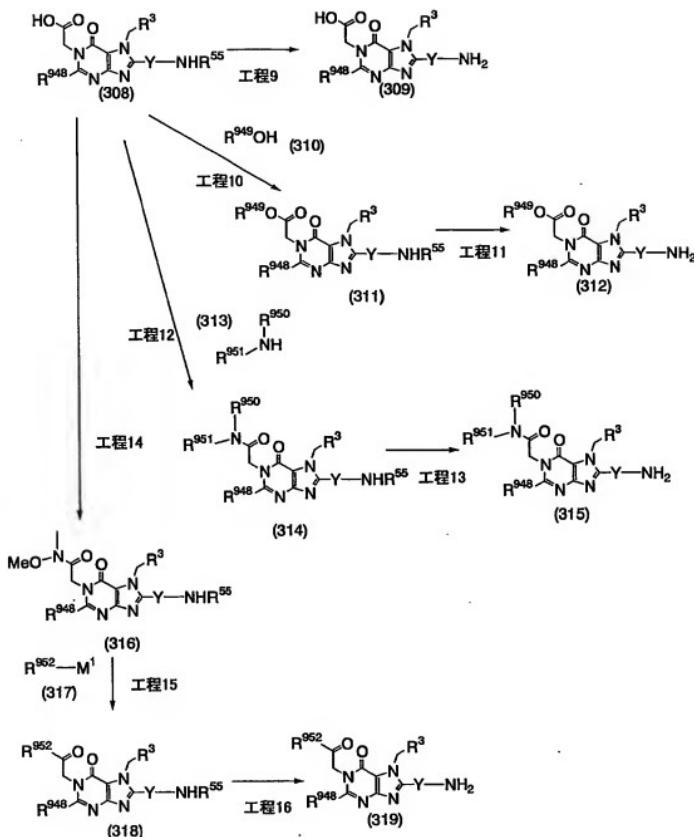
### 製造法5 2

## 201

式(I)で表される化合物のうち、式(309)、式(312)、式(315)および式(319)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



202



[式中、R<sup>3</sup> およびYは項[1]記載と同義であり、M<sup>1</sup> は、製造法2 2 記載と同義であり、R<sup>6 1</sup> およびR<sup>5 5</sup> は製造法3 2 記載と同義であり、R<sup>9 4 7</sup> はメチル、エチル、プロピルおよび2-プロピルを表し、R<sup>9 4 9</sup> O C (O) は、項[1]記載のR<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> における「置換されてもよいアルキル基」の置換基として例示された「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」を表し、R<sup>9 5 0</sup> R<sup>9 5 1</sup> NC

## 203

(O) は、項[1]記載の R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> における「置換されてもよいアルキル基」の置換基として例示された「置換されてもよいカルバモイル基」を表し、R<sup>9 5 2</sup> C (O) は、項[1]記載の R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> における「置換されてもよいアルキル基」の置換基として例示された「置換されてもよいアロイル基」を表し、R<sup>9 4 8</sup> は  
5 、シアノ基、項[1]記載の R<sup>2</sup> における「置換されてもよいアルコキシ基」、「置換されてもよいアリールオキシ基」、「置換されてもよいアラルキルオキシ基」、「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」、「置換されてもよいアルキルチオ基」、「置換されてもよいアリールチオ基」、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいシクロアルキル基」、「置換されてもよいアルケニル置換基」  
10 、「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいヘテロアリール基」、「置換されてもよいヘテロアリールアルキル」および「置換されてもよいアラルキル基」、「置換されてもよいアミノ基」、「置換されてもよい含空素飽和ヘテロ環基」、置換されてもよいヘテロアリール基（ピロール、イミダゾール、ピラゾール等）]、「置換されてもよいアロイル基」および「置換されてもよい含空素ヘテロア  
15 リールカルボニル基」を表す。】

## 工程 1～3

文献（例えばJ. Heterocyclic Chem. 36, 1119 (1999)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（214）から化合物（303）を製造することができる。

## 工程 4

製造法 3 2 記載の工程 6 と同様な方法によって、化合物（303）から化合物（304）を製造することができる。

## 工程 5

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（304）から化合物（305）を製造することができる。

## 4) 工程 6

製造法 4 4 記載の工程 2 と同様な方法によって、化合物（305）から化合物（306）を製造することができる。

## 30 工程 7

## 204

製造法45記載の工程1、製造法46記載の工程1、製造法47記載の工程1、  
製造法48記載の工程1、製造法49記載の工程1、製造法50記載の工程1およ  
び製造法51記載の工程1と同様な方法によって、化合物（306）から化合物（  
307）を製造することができる。

## 5 工程8

製造法32記載の工程6と同様な方法によって、化合物（307）から化合物（  
308）を製造することができる。

## 7) 工程9

10 製造法32記載の工程15と同様な方法によって、化合物（308）から化合物  
(309)を製造することができる。

## 8) 工程10

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH  
publisher Inc., (1989)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（  
308）から化合物（311）を製造することができる。

## 15 9) 工程11

製造法32記載の工程15と同様な方法によって、化合物（311）から化合物  
(312)を製造することができる。

## 10) 工程12

20 製造法19記載の工程5と同様な方法によって、化合物（308）から化合物（  
314）を製造することができる。

## 11) 工程13

製造法32記載の工程15と同様な方法によって、化合物（314）から化合物  
(315)を製造することができる。

## 12) 工程14～15

25 製造法23記載の工程2～3と同様な方法によって、化合物（308）から化合  
物（318）を製造することができる。

## 13) 工程16

製造法32記載の工程15と同様な方法によって、化合物（318）から化合  
物（319）を製造することができる。

以上の各製造工程において、原料化合物はその塩を使うことも出来る。また、各反応の原料化合物が水酸基、アミノ基またはカルボキシル基のような、反応に活性な基を有する場合には、必要に応じて反応させたい部位以外のこれらの基を予め適当な保護基で保護しておき、それぞれの反応を実施した後またはいくつかの反応を

- 5 実施した後に保護基を除去することにより、目的とする化合物を得ることができる。水酸基、アミノ基またはカルボキシル基などを保護する保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通常の保護基を用いればよく、このような保護基の導入および除去は通常の方法に従って行うことができる（例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991)に記載の方法）。

例えば、水酸基の保護基としては、*tert*-ブチルジメチルシリル基、メトキシメチル基またはテトラヒドロピラニル基などが挙げられ、アミノ基の保護基としては*tert*-ブチルオキシカルボニル基またはベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。このような水酸基の保護基は、塩基、硫酸または酢酸などの酸の存在下、含

- 15 水メタノール、含水エタノールまたは含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより除去することができる。また、*tert*-ブチルジメチルシリル基の場合は、例えばフッ化テトラブチルアンモニウムの存在下、テトラヒドロフランなどの溶媒中で行うともできる。アミノ基の保護基の除去は、*tert*-ブチルオキシカルボニル基の場合は、例えば、塩酸またはトリフルオロ酢酸などの酸の存在下、  
20 含水テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルムまたは含水メタノールなどの溶媒中で反応させることにより行なわれ、ベンジルオキシカルボニル基の場合は、例えば、臭化水素酸などの酸存在下、酢酸などの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

カルボキシル基を保護する場合の保護の形態としては、例えば*tert*-ブチルエス

- 25 テル、オルトエステルまたは酸アミドなどが挙げられる。このような保護基の除去は、*tert*-ブチルエステルの場合は、例えば塩酸の存在下、含水溶媒中で反応させることにより行われ、オルトエステルの場合は、例えば、含水メタノール、含水テトラヒドロフランまたは含水1, 2-ジメトキシエтанなどの溶媒中、酸で処理し、引き続いて水酸化ナトリウムなどのアルカリで処理することにより行われ、酸ア  
30 ミドの場合は、例えば、塩酸または硫酸などの酸の存在下、水、含水メタノールま

たは含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

- 式（I）で表される化合物は、光学活性中心を有するものも含まれ、したがって  
5 これらはラセミ体として、または、光学活性の出発材料が用いられた場合には光学活性体として得ることができる。必要であれば、得られたラセミ体を、物理的にまたは化学的にそれぞれの光学対掌体に公知の方法によって分割することができる。  
10 好ましくは、光学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体からジアステレオマーを形成する。異なるかたちのジアステレオマーは、例えば分別結晶などの公知の方法によって分割することができる。

- 式（I）で表される化合物およびそのプロドラッグは、例えば水、メタノール、エタノール、アセトン等の溶媒中で、薬学上許容される酸と混合することで、塩にすることができる。薬学上許容される酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸  
15 塩、リン酸または硝酸等の無機酸、または酢酸、プロピオン酸、シウ酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸またはアスコルビン酸等の有機酸が挙げられる。
- 20 本発明化合物は、そのDPP-IVに対する阻害作用によって様々な疾病的治療への適用が考えられる。本発明化合物は、前糖尿病状態における食後高血糖の抑制、非インスリン依存性糖尿病の治療、関節炎や関節リュウマチなど自己免疫性疾病の治療  
25 、腸管粘膜疾患の治療、成長促進、移植臓器片の拒絶反応抑制、肥満治療、摂食障害の治療、HIV感染の治療、癌転移の抑制、前立腺肥大症の治療、歯根膜炎の治療、および骨粗鬆症の治療に有用である。

- 本発明化合物は、治療に使用する場合に、医薬組成物として、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的）に投与することができる。経口投与のための組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤または懸濁剤などが挙げられ、  
30

非経口投与のための組成物としては、例えば、注射用水性剤、もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤または貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、製剤分野において通常使用される無毒性かつ不活性な担体もしくは賦形剤を含有することができる。

5 用量は、個々の化合物により、また患者の疾患、年齢、体重、性別、症状、投与経路等により変化するが、通常は成人(体重50 kg)に対して、本発明化合物を、0.1～1000 mg/日、好ましくは1～300 mg/日を1日1回または2ないし3回に分けて投与する。また、数日～数週に1回投与することもできる。

また、本発明化合物は他の糖尿病治療剤と併用することもできる。

10

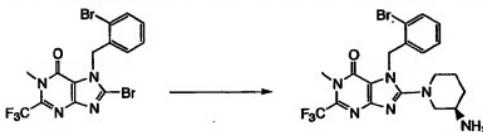
### 実施例

以下に本発明を、参考例、実施例および試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例および実施例において示された化合物名は、必ずしも IUPAC 命名法に従うものではない

15

#### 実施例 1

8-[(3R)-3-アミノピベリジン-1-イル]-7-(2-ブロモベンジル)-1-メチル-2-トリフルオロメチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン



20

8-ブロモ-7-(2-ブロモベンジル)-1-メチル-2-トリフルオロメチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン (36 mg)、トリエチルアミン (22  $\mu$ L)、(R)-tert-3-ブチルピベリジン-3-イルカルバメート (158 mg) のエタノール (6 mL) 溶液を100°Cで封管中12時間加熱攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却後、減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=5/1～2/1) で精製して生成物 (42 mg)を得た。次に本生成物の1,4-ジオキサン溶液 (2 mL) に4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (20 mL) を加え、25°Cで2.5時間攪拌した。

25

## 208

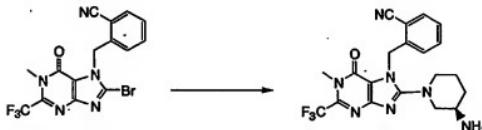
溶媒を減圧濃縮して除去し、飽和重曹水(50 mL)を注ぎ、クロロホルム(30 mL)×2)、続いて酢酸エチル(30 mL)にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/メタノール = 10/1)で精製することによって、表題の目的物(25 mg)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26–7.15 (m, 2H), 6.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.57–3.54 (m, 1H), 3.39–3.34 (m, 1H), 3.05–2.95 (m, 2H), 2.85–2.78 (m, 1H), 1.97–1.94 (m, 1H), 1.72–1.58 (m, 2H), 1.37–1.22 (m, 1H).

MS (ESI+) 485 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 実施例 2

8-[(3R)-3-アミノピベリジン-1-イル]-7-(2-シアノベンジル)-1-メチル-2-トリフルオロメチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン

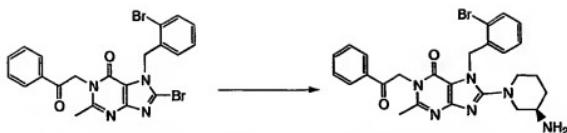


参考例3の化合物を出発原料として、実施例1と同様の方法で合成を実施し、表題の目的物(21 mg)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.57–7.53 (m, 1H), 7.45–7.40 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.50–3.47 (m, 1H), 3.35–3.31 (m, 1H), 3.05–2.96 (m, 2H), 2.80–2.73 (m, 1H), 1.95–1.91 (m, 1H), 1.75–1.61 (m, 2H), 1.28–1.25 (m, 1H).  
MS (ESI+) 432 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 実施例 3

8-[(3R)-3-アミノピベリジン-1-イル]-7-(2-プロモベンジル)-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン



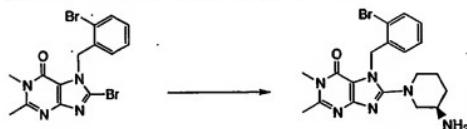
参考例2の化合物を出発原料として、実施例1と同様の方法で合成を実施し、表題の目的物 (55 mg) を白色固体として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66–7.48 (m, 4H)  
 5 7.27–7.21 (m, 2H), 7.15–7.10 (m, 1H), 6.82 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.54 (s,  
 2H), 5.46 (s, 2H), 3.49–3.44 (m, 1H), 3.38–3.33 (m, 1H), 2.99–2.95 (m, 2H),  
 ), 2.75–2.68 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.94–1.88 (m, 1H), 1.68–1.63 (m, 2H),  
 1.35–1.25 (m, 1H).  
 MS (ESI+) 535 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

10

#### 実施例4

8-[(3R)-3-アミノピベリジン-1-イル]-7-(2-ブロモベンジル)-1,2-ジメチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



- 15 8-ブロモ-7-(2-ブロモベンジル)-1,2-ジメチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン (88 mg)、(R)-tert-3-ブチルピベリジン-3-イルカルバメート (215 mg) のエタノール (8 mL) 溶液を100°Cで封管中25時間加熱攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却後減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム/メタノール=200/1~50/1) で精製して生成物 (120 mg)を得た。次に本生成物の1,4ジオキサン溶液 (2 mL) に4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (20 mL) を加えて、25°Cで3時間攪拌した。反応溶媒を減圧濃縮して除去し、飽和重曹水 (5 0 mL) を注ぎ、クロロホルム (50 mL × 2)、さらに酢酸エチル (50 mL) にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮して表題の目的物 (94 mg) を白色固体として得た。

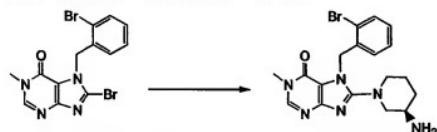
## 210

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.61–7.58 (m, 1H), 7.24–7.12 (m, 2H), 6.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.46–3.43 (m, 1H), 3.35–3.30 (m, 1H), 2.97–2.91 (m, 2H), 2.73–2.66 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.91–1.83 (m, 1H), 1.69–1.57 (m, 2H), 1.30–1.22 (m, 1H).

5 MS (ESI+) 431 (M<sup>+</sup>+1, 88%).

## 実施例 5

8-[((3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-プロモベンジル)-1-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン



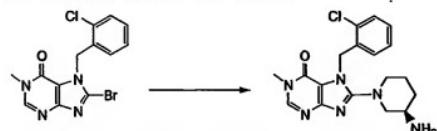
参考例 8 の化合物を出発原料として、実施例 1 と同様の方法で合成を実施し、表題の目的物 (86mg) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.00 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.25–7.13 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 1.3, 7.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.46–3.42 (m, 1H), 3.35–3.30 (m, 1H), 2.98–2.90 (m, 2H), 2.74–2.68 (m, 1H), 1.95–1.85 (m, 1H), 1.74–1.53 (m, 2H), 1.28–1.19 (m, 1H).

MS (ESI+) 417 (M<sup>+</sup>+1, 82%).

## 20 実施例 6

8-[((3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン



参考例 7 の化合物を出発原料として、実施例 1 と同様の方法で合成を実施し、表

## 211

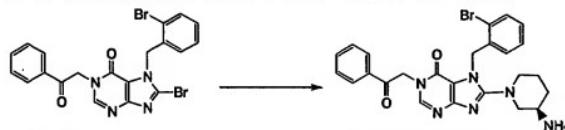
題の目的物 (87 mg) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.02 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 1.3, 7.5 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.85-1.57 (m, 2H) 1.37-1.26 (m, 1H).

MS (ESI+) 373 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 実施例 7

- 10 8-[(3R)-3-アミノピベリジン-1-イル]-7-(2-プロモベンジル)-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1, 7-ジヒドロ-6 H-ブリン-6-オン



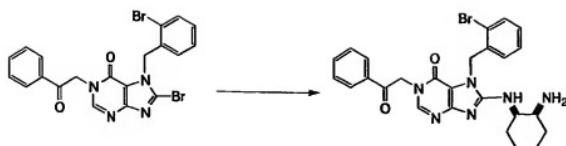
参考例 9 の化合物を出発原料として、実施例 1 と同様の方法で合成を実施し、表題の目的物 (90 mg) を白色固体として得た。

- 15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.00-7.98 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.82-6.80 (m, 1H), 5.52 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.48-3.33 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.75-2.69 (m, 1H) 1.92-1.89 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.26-1.23 (m, 1H).
- 20 MS (ESI+) 521 (M<sup>+</sup>+1, 88%).

## 実施例 8

- 8-[(cis-2-アミノシクロヘキシリ)アミノ]-7-(2-プロモベンジル)-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1, 7-ジヒドロ-6 H-ブリン-6-オン

212



8-ブロモ-7-(2-ブロモベンジル)-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1, 7-ジヒドロ-6 H-ブリン-6-オン (75 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (50  $\mu$  L)、およびcis-1, 2-ジアミノシクロヘキサン (86  $\mu$  L) のエタノール (2 mL) 溶液を100°Cで封管中12時間加熱攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却後溶媒を減圧濃縮し、クロロホルムを加えて有機層を水で洗浄した。次に有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/メタノール=5/1)で精製し、表題の目的物 (6 mg) を淡黄色固体として得た。

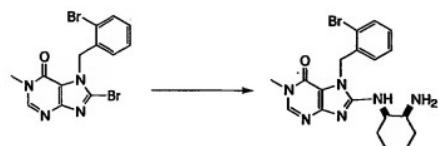
10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.98–7.96 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.62–7.60 (m, 1H), 7.52–7.43 (m, 3H), 7.26–7.21 (m, 1H), 7.11–7.05 (m, 2H), 5.83 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 5.61 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.60–4.53 (m, 1H), 3.72–3.69 (m, 1H), 3.13–3.08 (m, 1H), 1.98–1.24 (m, 7H).

MS (ESI $^+$ ) 535 ( $M^+ + 1$ , 80%).

15

## 実施例 9

8-[([cis-2-アミノシクロヘキシル]アミノ)-7-(2-ブロモベンジル)-1-メチル-1, 7-ジヒドロ-6 H-ブリン-6-オン



20

8-ブロモ-7-(2-ブロモベンジル)-1-メチル-1, 7-ジヒドロ-6 H-ブリン-6-オン (70 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (46  $\mu$  L)、およびcis-1, 2-ジアミノシクロヘキサン (0.2 mL) のN-メチルピロリジノン (3 mL) 溶液を160

## 213

℃で封管中 6 時間加熱攪拌した。反応溶液を 25℃に冷却後溶媒を減圧濃縮し、クロロホルムを加えて有機層を水で洗浄した。次に有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/メタノール = 10/1～クロロホルム/メタノール/トリ

- 5 エチルアミン = 10/1/0.1)で精製し、表題の目的物 (71 mg) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.92 (s, 1H), 7.59–7.57 (m, 1H), 7.24–7.21 (m, 1H), 7.19–7.16 (m, 1H), 6.97–6.94 (m, 1H), 5.67 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.23–5.17 (m, 1H), 4.13–4.11 (m, 1H), 3.56 (s, 3H)

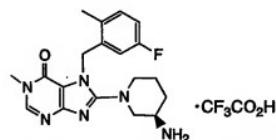
- 10 , 3.23–3.21 (m, 1H), 1.76–1.26 (m, 7H).

MS (ESI+) 431 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 実施例 1 0

8-[((3R)-3-アミノビペリジン-1-イル]-7-(2-メチル-5-フルオロベンジル

- 15 )-1-メチル-1,7-ジヒドロ-6 H-ブリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩



参考例 1 4 の化合物を出発原料として、参考例 2 と同様の方法で合成を実施し、ここで得られた生成物を出発原料として、実施例 1 と同様の方法で合成を実施した。

。反応混合物を液体クロマトグラフィー(HPLC)によって精製し、表題の目的物 (21 mg) を白色固体として得た。

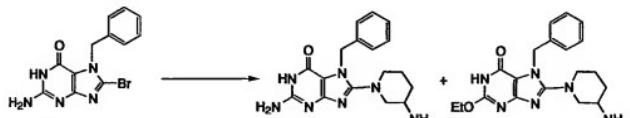
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.99 (s, 1H), 7.16–7.13 (m, 1H), 6.88–6.84 (m, 1H), 6.40–6.37 (m, 1H), 5.42 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.48–3.44 (m, 1H), 3.34–3.30 (m, 1H), 2.98–2.93 (m, 2H), 2.78–2.73 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.92–1.87 (m, 1H), 1.71–1.59 (m, 2H), 1.26–1.23 (m, 1H).

MS (ESI+) 371 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 214

## 実施例 11

2-アミノ-8-(3-アミノピベリジン-1-イル)-7-ベンジル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オンおよび2-エトキシ-8-(3-アミノピベリジン-1-イル)-7-ベンジル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン



- 5 加熱還流下、2-アミノ-8-プロモ-7-ベンジル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン(500 mg)および濃硫酸(0.4 mL)のエタノール(10 mL)溶液に、亜硝酸ナトリウム(323 mg)を加え、2時間攪拌した。水(50 mL)および飽和重曹水(20 mL)を加え、析出した結晶を濾別し、減圧下、乾燥した。次に、得られた固体を
- 10 N-メチルピロリジノン(10 mL)に懸濁させ、3-アミノピベリジン2塩酸塩(500 mg)およびジイソプロピルエチルアミン(1.6 mL)を加えて、110°C下、封管中30時間攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却後、2N-塩酸水(30 mL)を加え、酢酸エチル(5 0 mL)にて抽出した。水層に炭酸カリウムを加えてアルカリ性にし、析出した固体をろ過した。ろ液にクロロホルム(30 mL)を加え、析出した結晶をろ別し、本
- 15 結晶をメタノール(10 mL)で洗浄し、乾燥させた。これによって、2-アミノ-8-(3-アミノピベリジン-1-イル)-7-ベンジル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン(48 mg)を得た。上記のクロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/メタノール=10/1~クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=10/1/0.1)で
- 20 精製し、2-エトキシ-8-(3-アミノピベリジン-1-イル)-7-ベンジル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン(10 mg)を得た。

2-アミノ-8-(3-アミノピベリジン-1-イル)-7-ベンジル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン:

- 25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.32-7.14 (m, 5H), 6.05 (s, 2H), 5.30 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.43-3.17 (m, 2H), 2.80-2.67 (m, 2H), 2.57-2.46 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.59-1

## 215

.45 (m, 1H), 1.20-1.07 (m, 1H).

MS (ESI+) 340 (M<sup>+</sup>+1, 45%).

2-エトキシ-8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-ペンジル-1,7-ジヒド

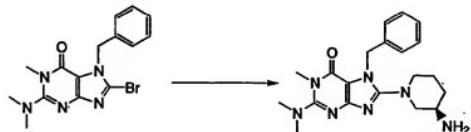
5 ロ-6 H-ブリン-6-オン：

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.34-7.17 (m, 5H), 5.47 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

10 MS (ESI+) 369 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

実施例 12

2-ジメチルアミノ-8-[ (3 R) -3-アミノピペリジン-1-イル]-7-ペンジ  
ル-1-メチル-1,7-ジヒドロ-6 H-ブリン-6-オン



15

1-Methyl-2-(dimethylamino)-8-phenyl-7-oxo-6H-pyran (55 mg)、(R)-3-amino-1-((1R,2S)-cyclohexylmethyl)pyrazin-1-ylborane (53 mg)、ジイソプロ  
ピルエチルアミン (0.26 mL) のエタノール (5 mL) 懸濁液を、110°Cで、封管  
中100時間加熱攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却後減圧濃縮し、残渣に飽和食塩水  
20 を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、  
減圧濃縮して表題の目的物 (61 mg)を得た。

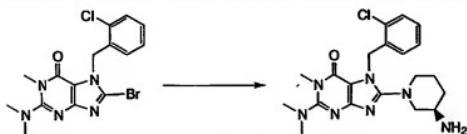
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.40-7.18 (m, 5H), 5.46 (d, J = 15.7 Hz, 1H)  
), 5.39 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.32-3.  
25 (m, 1H), 2.83 (s, 6H), 3.12-2.78 (m, 3H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.80-1.

25

MS (ESI+) 382 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 実施例 1 3

2-ジメチルアミノ-8-[(3 R)-3-アミノピベリジン-1-イル]-7-(2-クロロペニジル)-1-メチル-1, 7-ジヒドロ-6 H-ブリン-6-オン

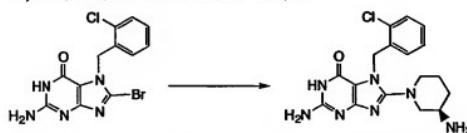


- 5 参考例 6 の化合物を出発原料として、実施例 1 2 と同様の方法で合成を実施し、表題の目的物 (34 mg) を茶色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.37 (m, 1H), 7.23–7.13 (m, 2H), 6.86–6.81 (m, 1H), 5.52 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.45–3.39 (m, 1H), 3.34–3.26 (m, 1H), 2.97–2.87 (m, 2H), 10 2.86 (s, 6H), 2.72–2.65 (m, 1H), 1.93–1.84 (m, 1H), 1.73–1.53 (m, 2H), 1.28–1.17 (m, 1H).  
MS (ESI+) 416 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 実施例 1 4

- 15 2-アミノ-8-[(3 R)-3-アミノピベリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-1, 7-ジヒドロ-6 H-ブリン-6-オン

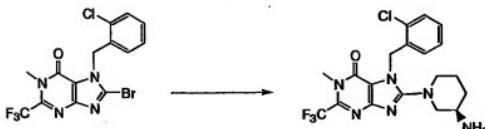


- 参考例 1 1 の化合物を出発原料として、実施例 1 2 と同様の方法で合成を実施し、表題の目的物 (83 mg) を茶色固体として得た。

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.50–7.45 (m, 1H), 7.36–7.23 (m, 2H), 6.72–6.67 (m, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.40–3.25 (m, 1H), 3.18–3.10 (m, 1H), 2.77–2.60 (m, 2H), 2.56–2.47 (m, 1H), 1.79–1.70 (m, 1H), 1.63–1.53 (m, 1H), 1.48–1.34 (m, 1H), 1.15–1.03 (m, 1H).  
MS (ESI+) 374 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 実施例 15

8-[(3R)-3-アミノビペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-  
2-トリフルオロメチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン



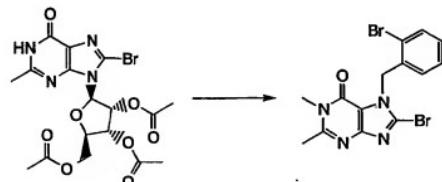
5

参考例 25 の化合物を出発原料として、実施例 1 と同様の方法で合成を実施し、表題の目的物 (53 mg) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.45–7.42 (m, 1H), 7.26–7.18 (m, 2H), 6.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.68 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.51–3.48 (m, 1H), 3.41–3.37 (m, 1H), 3.05–2.91 (m, 2H), 2.77–2.70 (m, 1H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.71–1.58 (m, 2H), 1.28–1.25 (m, 1H).  
MS (ESI+) 441 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 参考例 1

15 8-ブロモ-7-(2-ブロモベンジル)-1,2-ジメチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリ-  
ン-6-オン



100°C下、2', 3', 5'-トリ-O-(アセトキシ)-2-メチル-8-ブロモイノシン (393 mg)、85% 磷酸水溶液 (160 μL)、および無水酢酸 (4 mL) の混合物を 1.5 時間攪拌した。その後、25°Cに冷却し、析出した固体をろ別した。固体をクロロホルムで洗浄した後、減圧下乾燥し、脱リポース体 (0.427 g)を得た。本化合物のスペクトルは以下のとおりである。

## 218

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.30 (bs, 1H), 2.34 (s, 3H).

MS (ESI+) 229 (M<sup>+</sup>, 100%).

続いて、25°C下、脱リポース体 (0.701 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解させ、生じた溶液に対し、炭酸水素ナトリウム (390 mg) を加えて終

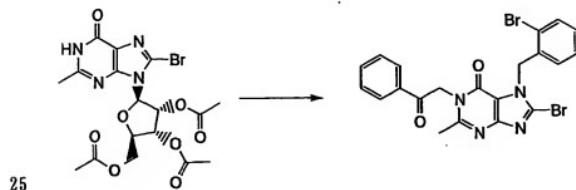
- 5 夜攪拌した。さらに、炭酸カリウム (270 mg) 及び2-プロモベンジルプロマイド (390 mg) を加えて7時間攪拌した。反応溶液にトルエン (20 mL) を加え、減圧濃縮する操作を4回繰り返し、残渣に飽和重曹水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) にて2回抽出した。有機層を減圧濃縮し、析出した固体をトルエンでろ過、洗浄し、十分乾燥して粗生成物 (250 mg)を得た。次に25°C下、その粗生成物 (250 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に対し、水素化ナトリウム (30 mg, 60%油性)を加え、15分間攪拌した後、ヨウ化メチル (195 μL) を加え、25°C下、4時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水 (10 mL) を注いでからトルエン (20 mL) を加え、減圧濃縮する操作を2回繰り返し、残渣に飽和重曹水 (40 mL) を加えて酢酸エチル (80 mL) にて2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮して残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン = 1/2~3/1) で精製して表題の目的物 (88 mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.63-7.60 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 6.43-6.40 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

- 20 MS (ESI+) 411 (M<sup>+</sup>+1, 57%).

## 参考例2

8-プロモ-7-(2-プロモベンジル)-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-メチル-1,7-ジヒドロ-6 H-ブリン-6-オン



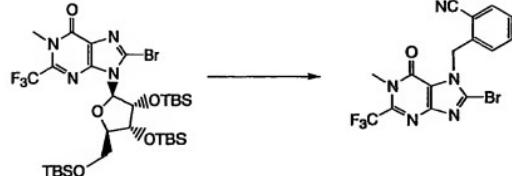
## 219

100°C下、2', 3', 5'-トリ-O-(アセトキシ)-2-メチル-8-プロモイノシン(1.052 g)、85%磷酸水溶液(440 μL)、および無水酢酸(10 mL)の混合物を1.5時間攪拌した。その後、25°Cに冷却し、析出した固体をろ別した。固体をクロロホルムで洗浄した後、減圧下乾燥し、脱リポース体(1.157 g)を得た。

- 5 続いて、25°C下、本脱リポース体(1.157 g)をN, N-ジメチルホルムアミド(30 mL)に溶解させ、生じた溶液に対し、炭酸カリウム(896 mg)及び2-プロモベンジルプロマイド(670 mg)を加えて終夜攪拌した。反応溶液にトルエン(20 mL)を加え、減圧濃縮する操作を4回繰り返し、残渣に飽和重曹水(50 mL)を加え、酢酸エチル(100 mL)にて2回抽出した。有機層を減圧濃縮し、析出した10 固体をトルエンでろ過、洗浄し、十分乾燥して粗生成物(200 mg)を得た。次に25°C下、その粗生成物(200 mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(10 mL)溶液に対し、水素化ナトリウム(24 mg、60%油性)を加え、30分間攪拌した後、 $\alpha$ -プロモアセトフェノン(110 mg)を加え、25°C下、終夜攪拌した。反応溶液に飽和重曹水(10 mL)を注いでから減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水(50 mL)を加えて酢酸エチル(80 mL)にて2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮して残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン = 1/5~3/1)で精製して表題の目的物(61 mg)を得た。
- 15  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.03~8.00 (m, 2H), 7.68~7.49 (m, 4H), 7.22~7.12 (m, 2H), 6.48~6.45 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 2.52 (s, 3H).
- 20 MS (ESI+) 517 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 参考例 3

8-プロモ-7-(2-シアノベンジル)-1-メチル-2-トリフルオロメチル-1, 7-ジヒドロ-6 H-ブリン-6-オン



## 220

2', 3', 5'-トリ-0-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]-1-メチル-2-トリフルオロメチル-8-プロモイノシン (244 mg) を出発原料に、参考例 1 と同様の方法で脱リボース体 (268 mg) を合成した。本化合物のスペクトルデータは以下のとおりである。

5.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3.75 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H).

MS (ESI+) 297 ( $M^+ + 1$ , 81%).

続いて、25°C下、本脱リボース体 (268 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (437 mg) 及び2-プロモベンジルプロマイド (248 mg) を加え、80°Cに昇温し、4時間攪拌した。反応溶液にトルエン (20 mL) を加え、減圧濃縮する操作を3回繰り返し、残渣に飽和重曹水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) にて2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮して残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン = 1/5~1/1) で精製して表題の目的物 (58 mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.77~7.40 (m, 3H), 6.88 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H),

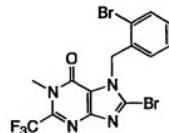
15. 5.94 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

MS (ESI+) 412 ( $M^+ + 1$ , 99%).

## 参考例 4

8-プロモ-7-(2-プロモベンジル)-1-メチル-2-トリフルオロメチル-1, 7-ジヒ

20. ドロ-6 H-ブリン-6-オン



参考例 2 3 の化合物を出発原料として、参考例 2 と同様の方法で合成を実施し、表題の化合物 (36 mg) を白色固体として得た。

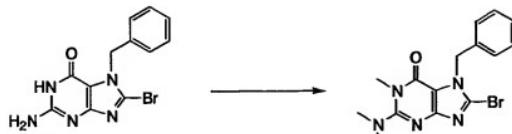
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.65~7.62 (m, 1H), 7.24~7.14 (m, 2H), 6.45~6

25. 4.41 (m, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.72 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H).

MS (ESI+) 465 ( $M^+ + 1$ , 46%).

## 参考例 5

1-メチル-2-ジメチルアミノ-8-ブロモ-7-ベンジル-1, 7-ジヒドロ-6 H-ブリ  
ン-6-オン

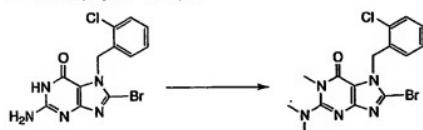


- 5 室温下、2-アミノ-8-ブロモ-7-ベンジル-1, 7-ジヒドロ-6 H-ブリン-6-  
オン (300 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 懸濁液に対し、水素化ナ  
トリウム (150 mg, 60% 油性) を加え、1時間攪拌した。ヨウ化メチル (0.3 mL  
) を加え、同温度で5時間攪拌後、反応液に氷水を加えて酢酸エチルで抽出した。  
有機層を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃  
縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=1  
10 /1～酢酸エチル) で精製して目的物 (55 mg)を得た。
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.38–7.25 (m, 5H), 5.58 (s, 2H), 3.55 (s, 3H  
) , 2.86 (s, 6H) .  
MS (ESI+) 362 (M<sup>+</sup>+1, 92%) .

15

## 参考例 6

1-メチル-2-ジメチルアミノ-8-ブロモ-7-(2-クロロベンジル)-1, 7-ジヒド  
ロ-6 H-ブリン-6-オン



- 20 室温下、2-アミノ-8-ブロモ-7-(2-クロロベンジル)-1, 7-ジヒドロ-6 H-  
ブリン-6-オン (300 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 懸濁液に対し、  
水素化ナトリウム (118 mg, 60% 油性) を加え、1時間攪拌した。ヨウ化メチル  
(0.26 mL) を加え、同温度で5時間攪拌後、反応液に氷水を加えて酢酸エチルで  
抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過

## 222

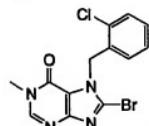
後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=1/1）で精製して目的物（67 mg）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.43–7.40 (m, 1H), 7.25–7.11 (m, 2H), 6.54–6.52 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.89 (s, 6H).

5 MS (ESI+) 398 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 参考例 7

8-プロモ-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-1,7-ジヒドロ-6 H-プリン-6-オン



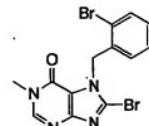
参考例 1.4 の化合物を出発原料として、2-クロロベンジルプロマイドを用いて参考例 2 と同様の方法で合成を実施し、表題の化合物（130 mg）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.43–7.42 (m, 1H), 7.26–7.22 (m, 1H), 7.16–7.13 (m, 1H), 6.51–6.49 (m, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.59 (s, 3H).

15 MS (ESI+) 352 (M<sup>+</sup>, 66%).

## 参考例 8

8-プロモ-7-(2-プロモベンジル)-1-メチル-1,7-ジヒドロ-6 H-プリン-6-オン



参考例 1.4 の化合物を出発原料として、参考例 2 と同様の方法で合成を実施し、表題の化合物（164 mg）を白色固体として得た。

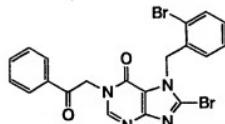
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21–

## 223

7.14 (m, 2H), 6.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.59 (s, 3H).  
 MS (ESI+) 396 ( $M^+ + 1$ , 51%).

## 参考例 9

- 5 8-プロモ-7-(2-プロモベンジル)-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン

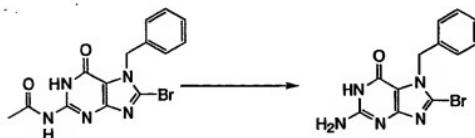


参考例 1 5 の化合物を出発原料として、参考例 2 と同様の方法で合成を実施し、表題の化合物 (215 mg) を白色固体として得た。

- 10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.02–7.99 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.67–7.64 (m, 1H), 7.61–7.59 (m, 1H), 7.54–7.50 (m, 2H), 7.22–7.20 (m, 1H), 7.20–7.15 (m, 1H), 6.49–6.47 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.43 (s, 2H).  
 MS (ESI+) 501 ( $M^+ + 1$ , 62%).

## 15 参考例 1 0

- 2-アミノ-8-プロモ-7-ベンジル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン

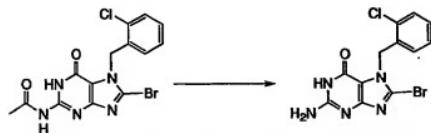


- 20 2-アセチルアミノ-8-プロモ-7-ベンジル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン (2.23 g) を30%メチルアミン-エタノール溶液 (100 mL) に懸濁させ室温で15時間攪拌した。溶媒の約半分量を留去し、水 (200 mL) を加え、生じた結晶を濾別し、減圧下乾燥し、表題の目的物 (1.88 g)を得た。  
 MS (ESI+) 320 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 参考例 1 1

## 224

2-アミノ-8-ブロモ-7-(2-クロロペンジル)-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン

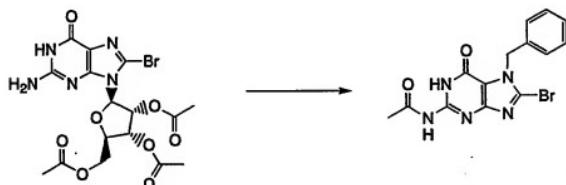


参考例13の化合物を出発原料として、参考例10と同様の方法で合成を実施し  
5 表題の目的物(1.16 g)を白色固体として得た。

MS (ESI $^+$ ) 354 ( $M^+ + 1$ , 75%).

## 参考例12

2-アセチルアミノ-8-ブロモ-7-ベンジル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オ  
10 ン



2', 3', 5'-トリ-O-アセチル-8-ブロモグアノシン(36.20 g)、85%磷酸水溶液(1.5 mL)、および無水酢酸(400 mL)の混合物を100°Cで、1時間攪拌した。その後、25°Cに冷却し、析出した結晶をろ別した。結晶をクロロホルムで洗浄した後、減  
15 圧下乾燥し、生成物(18.23 g)を得た。本生成物のスペクトルは以下のとおりである。

MS (ESI $^+$ ) 272 ( $M^+ + 1$ , 100%).

統いて、本生成物(18.23 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(500 mL)懸濁液  
20 対し、ベンジルプロマイド(22.9 g)を加えた。100°C下、反応溶液を10時間攪拌  
した。反応溶液を25°Cまで冷却した後、水(500 mL)およびクロロホルム(500 mL)を加えた。生じた不溶物をろ別後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラ  
フィー(シリカゲル、クロロホルム/メタノール=50/1~20/1、クロロホルム/酢酸

## 225

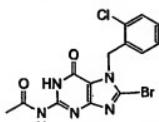
エチル=1/1)で精製し、表題の目的物(3.31 g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.22 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 7.38-7.25 (m, 5H), 5.54 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).  
MS (ESI+) 362 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

5

## 参考例 1 3

2-アセチルアミノ-8-ブロモ-7-(2-クロロベンジル)-1,7-ジヒドロ-6 H-ブリン-6-オン



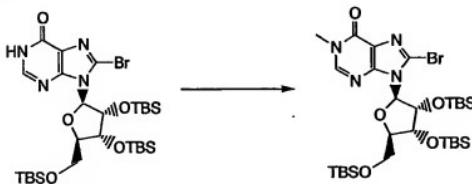
10 参考例 1 2 と同様の方法で合成を実施し、表題の化合物 (1.80g) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.20 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.38-7.25 (m, 2H), 6.61-6.57 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).  
MS (ESI+) 396 (M<sup>+</sup>+1, 65%).

15

## 参考例 1 4

2', 3', 5'-トリ-0-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]-1-メチル-8-ブロモイノシン



20 氷冷下、2', 3', 5'-トリ-0-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]-8-ブロモイノシン(2.0 g)のテトラヒドロフラン(30 mL)溶液に水素化ナトリウム(0.13 g, 60%油性)を加え、30分間攪拌した。反応溶液にヨウ化メチル(0.70 mL)を加え、25°Cで4時間攪拌した後、水を加えた。クロロホルム抽出を行い、有機層を飽和食

## 226

塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過、減圧濃縮後に得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル = 3/1~1/1）により精製し、表題の目的物（1.8 g）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.89 (s, 1H), 5.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.2

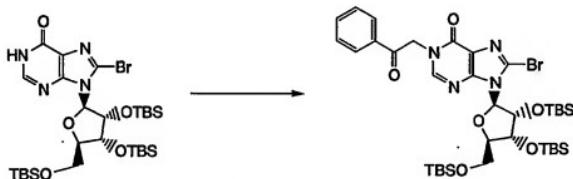
5 5-5.20 (m, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), -0.30 (s, 3H).

MS (ESI+) 703 (M<sup>+</sup>+1, 85%).

10

## 参考例 15

2', 3', 5'-トリ-O-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-プロモイノシン



15

氷冷下、2', 3', 5'-トリ-O-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]-8-プロモイノシン（2.0 g）のテトラヒドロフラン（30 mL）溶液に水素化ナトリウム（0.13 g、60%油性）を加えて30分間攪拌した。反応溶液にα-プロモアセトフェノン（0.61 g）を加え、25℃で6時間攪拌した後、水を加えた。酢酸エチル抽出を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過、減圧濃縮後に得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル = 5/1~2/1）により精製し、表題の目的物（2.3 g）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.05-8.03 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 5.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.27-5.25 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.

25

08-4.05 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.86

227

(s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), -0.25 (s, 3H).

MS (ESI+) 807 ( $M^+ + 1$ , 83%).

##### 5 参考例 1 6

###### 2', 3', 5'-トリ-O-(アセトキシ)-2-メチル-8-ブロモイノシン



2-ブロモ-5-アミノイミダゾール-4-カルボキシアミド-2, 3, 5-トリ-O-アセチル-1-β-D-リボフラノサイド (463 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に対し、オルト酢酸トリエチル (1.82 mL) の酢酸 (3 mL) 溶液を加え、80-100°Cで4時間加熱攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却後、トルエン (20 mL) を加えて減圧濃縮する操作を4回実施し、生成物を得た [MS (ESI+) 533 ( $M^+ + 1$ , 97%)]。

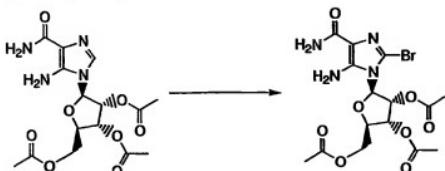
次に、本生成物のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に対し、カリウムtert-ブトキシド (168 mg) を加えて25°Cで2時間攪拌した。反応溶液に対し、水 (10 mL) を注いだ後、溶液を減圧濃縮した。残渣に飽和重曹水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (80 mL) にて3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム/メタノール = 200/1~40/1) で精製し、表題の目的物 (282 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 13.22 (s, 1H), 6.19 (dd, J = 4.0, 5.9 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.96 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

MS (ESI+) 487 ( $M^+ + 1$ , 85%).

##### 25 参考例 1 7

2-ブロモ-5-アミノイミダゾール-4-カルボキシアミド-2,3,5-トリ-0-アセチル-1-β-D-リボフラノサイド



窒素雰囲気下、-5°C下で5-アミノイミダゾール-4-カルボキシアミド-2,3,

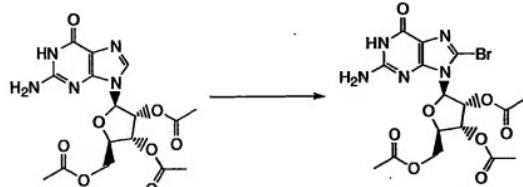
- 5 5-トリ-0-アセチル-1-β-D-リボフラノサイド(19.52 g)のテトラヒドロフラン(100 mL)溶液に、N-ブロモアセトアミド(6.05 g)のテトラヒドロフラン(100 mL)溶液をゆっくり加えて、25°Cで1.5時間攪拌した。水(100 mL)を注ぎ、テトラヒドロフランを減圧下で除去し、クロロホルム(100 mL × 3)にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮して残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/メタノール = 200/1~40/1)で精製して表題の目的物(10.39 g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.44 (bs, 1H), 5.93 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.66-5.61 (m, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.40-5.37 (m, 1H), 5.22 (bs, 1H), 4.62 (dd, J = 2.6, 12.1 Hz, 1H), 4.33-4.25 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

MS (ESI+) 463(M<sup>+</sup>+1, 86%).

#### 参考例 18

2',3',5'-トリ-0-アセチル-8-ブロモグアノシン



- 20 2',3',5'-トリ-0-アセチルグアノシン(37.93 g)の水(1000 mL)懸濁液に

## 229

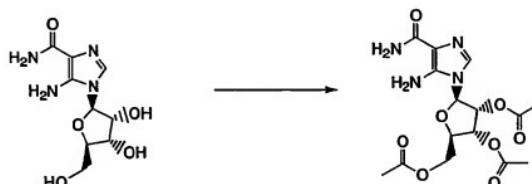
対し、25°C下、臭素(5 mL)および水(500 mL)からなる溶液を合計10回に分けて注入し、20分攪拌した。生じた結晶をろ別し、減圧下乾燥して目的物(36.20 g)を得た。

MS (ESI<sup>+</sup>) 488 ( $M^+ + 1$ , 100%).

5

## 参考例19

5-アミノイミダゾール-4-カルボキシアミド-2,3,5-トリ-O-アセチル-1-β-D-リボフラノサイド

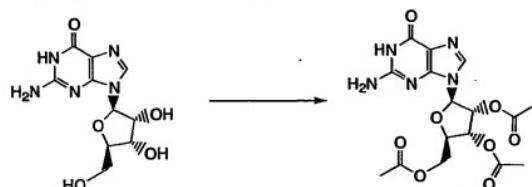


- 10 窒素雰囲気下、5-アミノイミダゾール-4-カルボキシアミド-1-β-D-リボフラノサイド (10.30 g)、無水酢酸 (14.70 g)、およびトリエチルアミン (21.90 g) の懸濁溶液を50°Cで封管中4時間加熱攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却後、トルエン (100 mL) を加えて減圧濃縮する操作を3回繰り返してし、粗生成物 (19.52 g)を得た。

15 MS (ESI<sup>+</sup>) 385 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 参考例20

2',3',5'-トリ-O-アセチルグアノシン



- 20 グアノシン(28.32 g)のアセトニトリル (1250 mL) 懸濁液に4-(ジメチルアミノ)ピリジン (0.92 g)、トリエチルアミン (55.7 mL)、無水酢酸 (34 mL)

## 230

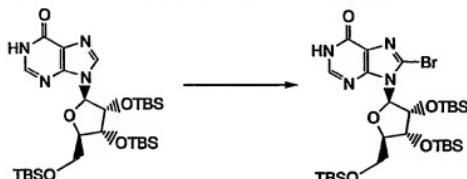
) を室温で加え、30分攪拌した。メタノール(20 mL)を加え5分攪拌後溶媒を減圧下留去し、残渣に2-ブロバノール(300 mL)を加えて取り出し、減圧下乾燥させて目的物(37.93 g)を得た。

MS (ESI<sup>+</sup>) 410 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

5

## 参考例2 1

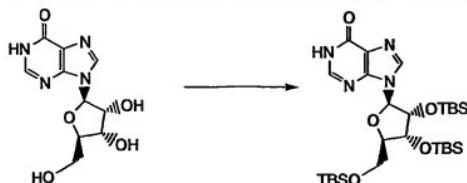
## 2', 3', 5'-トリ-O-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]-8-ブロモイノシン



- 10 ジイソプロピルエチラミン(3.2 mL)のテトラヒドロフラン(8 mL)溶液を氷冷し、n-ブチルリチウム(1.58Mヘキサン溶液, 15 mL)を滴下した。滴下終了後、15分間搅拌し、反応溶液を-78°Cに冷却した。本溶液に対し、2', 3', 5'-トリ-O-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]イノシン(5.0 g)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液を10分間かけて滴下し、滴下終了後、1時間搅拌した。さらに、-78°C下、反応溶液に対しジブロモテトラフルオロエタン(2.9 mL)を滴下し、滴下終了後2時間搅拌した。反応混合物に対し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルム抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=3/1~1/1)により精製し、目的物(4.8 g)を淡黄色固体として得た。
- 20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 13.21 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 5.96 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.30-5.32 (m, 1H), 4.46-4.45 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.77 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.08 (s, 3H), -0.34 (s, 3H).
- 25 MS (ESI<sup>+</sup>) 689 (M<sup>+</sup>+1, 76%).

## 参考例 2 2

2', 3', 5'-トリ-O-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]イノシン



5 (-)-イノシン (22.7 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (600 mL) 溶液に tert-ブチルジメチルクロロシラン (76.6 g) とイミダゾール (69.3 g) を加え、生じた溶液を 25°C で 18 時間攪拌した。反応溶液に水を加えてクロロホルム抽出を行なった。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 10 , ヘキサン/酢酸エチル = 3/1～クロロホルム/メタノール = 10/1）により精製して、表題の目的物 (50.2 g)を得た。

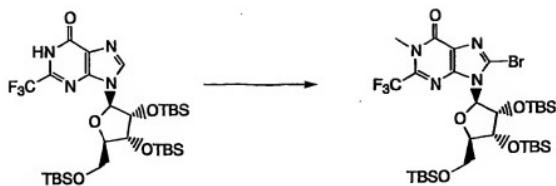
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.51–4.49 (m, 1H), 4.31–4.29 (m, 1H), 4.14–4.12 (m, 1H), 4.02–3.98 (m, 1H), 3.81–3.78 (m, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.18 (s, 3H).

MS (ESI+) 611 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 参考例 2 3

20 2', 3', 5'-トリ-O-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]-1-メチル-2-トリフルオロメチル-8-ブロモイノシン

## 232



窒素雰囲気下、2', 3', 5'-トリ-0-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]-1-メチル-2-トリフルオロメチルイノシン (883 mg) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、0°Cで、tert-ブチルリチウム (1.50Mペンタン溶液、2.6 mL) をゆっくり滴下して1.5時間攪拌した。-78°Cに冷却して1, 2-ジプロモ-1, 1, 2, 2-テトラフルオロエタン (617 μL) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液をゆっくり滴下して1時間攪拌した。その後5時間かけて25°Cに昇温した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を注いでから反応溶液を減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (80 mL) にて2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して1.5時間攪拌した。

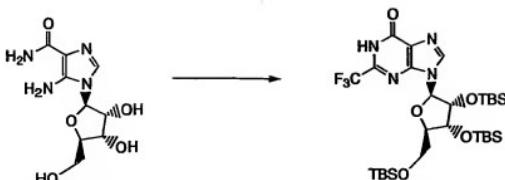
- 5 酸化アルミニウム (1.5 g) を加えて25°Cで30分間攪拌した後、ヨウ化メチル (404 μL) を滴下して25°Cで終夜攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 mL) を注いでから反応溶媒を減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) にて2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮して粗生成物 (981 mg)を得た。窒素雰囲気下、本粗生成物 (981 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に水素化ナトリウム (62 mg) を加えて25°Cで30分間攪拌した後、ヨウ化メチル (404 μL) を滴下して25°Cで終夜攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 mL) を注いでから反応溶媒を減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) にて2回抽出した。有機層をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル = 200/1~10/1) で精製して目的物 (398 mg)を得た。
- 10 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.02 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 4.4, 7.0 Hz, 1H), 4.35~4.34 (m, 1H), 4.08~4.03 (m, 1H), 3.91~3.84 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73~3.65 (m, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.78 (s, 9H), 0.15~0.02 (m, 12H), -0.08 (s, 3H), -0.34 (s, 3H).
- 15 MS (ESI+) 771 (M<sup>+</sup>+1, 81%).

## 参考例 24

- 25 2', 3', 5'-トリ-0-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]-2-トリフルオロメチルイノ

## 233

シン



窒素雰囲気下、5-アミノイミダゾール-4-カルボキシアミド-1- $\beta$ -D-リボフラノサイド (1.03 g) のエタノール (15 mL) 溶液に、21重量%ナトリウムエトキシ

- 5 ド/エタノール溶液 (15 mL) をゆっくり加えて25°Cで30分間攪拌した。次にトリフルオロ酢酸エチル (4.8 mL) をゆっくり加えて、80°Cで8時間加熱攪拌した。25°Cに冷却後、反応溶液を2 N塩酸で中和して、pH5に調製した後、さらに飽和重曹水を加えてpH8とした。反応溶媒を減圧留去し、水を加えて析出した固体を濾取し、トルエンで洗浄した。十分に減圧乾燥を行って粗生成物 (0.93 g)を得た。
- 10 次に本粗生成物 (0.93 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、イミダゾール (2.26 g)、tert-ブチルジメチルクロロシラン (2.50 g)、および4-(ジメチルアミノ)ピリジン (100 mg) を加えて25°Cで終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、飽和重曹水 (80 mL) を加えて酢酸エチル (80 mL) にて2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮を行った。統いて15、再び残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液にし、イミダゾール (2.26 g)、tert-ブチルジメチルクロロシラン (2.50 g)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (100 mg) を加えて25°Cで終夜攪拌することを繰り返した。反応溶媒を減圧留去し、飽和重曹水 (80 mL) を加えて酢酸エチル (80 mL) にて2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮を行って残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム/メタノール = 100/1~25/1) で精製して目的物 (1.83 g)を得た。
- 20

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.37 (s, 1H), 5.99 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 4.54 (t,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 4.31 (t,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 4.16~4.15 (m, 1H), 4.06~4.01 (m, 1H), 3.83~3.78 (m, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.25 (s, 12H), 0.00 (s, 3H), -0.15 (s, 3H).

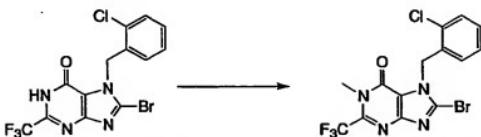
## 234

MS (ESI+) 679 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 参考例 2.5

8-ブロモ-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-トリフルオロメチル-1, 7-ジヒ

## 5 ドロ-6 H-ブリン-6-オン



参考例 2.6 の化合物 (530 mg) を出発原料として、参考例 1.4 と同様の方法で合成を実施し、表題の目的物 (61 mg) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

MS (ESI+) 423 ( $M^+ + 1$ , 46%).

## 参考例 2.6

## 15 8-ブロモ-7-(2-クロロベンジル)-2-トリフルオロメチル-1, 7-ジヒドロ-6 H-ブリン-6-オン



窒素雰囲気下、7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-トリフルオロメチル-1, 7-ジヒドロ-6 H-ブリン-6-オン (4.80 g) のテトラヒドロフラン (300 mL)

20 溶液に、0°C 下、tert-ブチルリチウム (1.49M ベンタン溶液, 29.4 mL) をゆっくり加え、2時間攪拌した。次に-10°C で 1, 2-ジブロモ-1, 1, 2, 2-テトラフルオロエタン (6.37 mL) を加えて、その後、0°C で 3 時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水を加えてテトラヒドロフランを減圧留去し、ジエチルエーテルで洗浄した。希塩酸を加えて酸性にして、クロロホルム (100 mL) にて 3 回抽出した。有機層を飽和

## 235

食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮を行った。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、クロロホルム/酢酸 = 100/1~25/1）で精製して目的物（1.11 g）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29~7.25 (m, 1H), 6.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.34 (s, 1H).

MS (ESI+) 409 (M<sup>+</sup>+1, 14%).

## 参考例 2 7

- 10 7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-トリフルオロメチル-1,7-ジヒドロ-6 H-ブリン-6-オン



窒素雰囲気下、4-アミノ-1-(2-クロロベンジル)-5-イミダゾールカルボキサミド（5.01 g）、トリフルオロアセタミド（22.6 g）、トリフルオロ酢酸

- 15 （1.54 mL）の混合物を、160°Cで1時間攪拌した。放冷後、ジエチルエーテル（5 0 mL）を加え10分間加熱還流し、放冷後固体をろ取した。固体にアセトニトリル（25 mL）を加え10分間加熱還流し、放冷後固体をろ取、乾燥して表題の目的物（4.97 g）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.8 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7

- 20 .9 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J

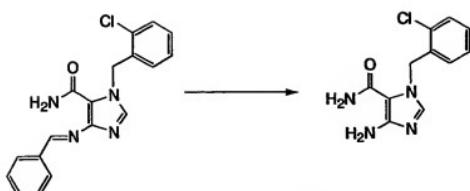
= 7.6 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H).

MS (ESI+) 329 (M<sup>+</sup>+1, 50%).

## 参考例 2 8

- 25 4-アミノ-1-(2-クロロベンジル)-5-イミダゾールカルボキサミド

236

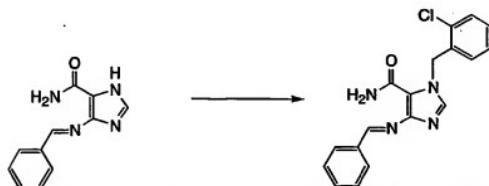


参考例 2 9 の化合物 (27.0 g) を出発原料として、文献（例えばWO 99/03 858 等）に記載されたものと同様の方法で合成を実施し、表題の目的物 (17.0 g) を白色固体として得た。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 6.77 (s, 2H), 6.61-6.59 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.22 (s, 2H).  
MS (ESI+) 251 (M<sup>+</sup>+1, 26%).

#### 10 参考例 2 9

4-ペンジリデンアミノ-1-(2-クロロベンジル)-5-イミダゾールカルボキサミド



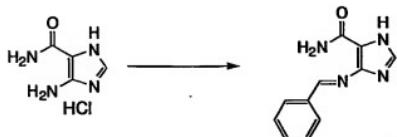
- 参考例 3 0 の化合物 (21.4 g) を出発原料として、文献（例えばWO 99/03 858 等）に記載されたものと同様の方法で合成を実施し、表題の目的物 (27.4 g) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.60-7.49 (m, 6H), 7.37-7.32 (m, 2H), 6.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H).

- 20 MS (ESI+) 339 (M<sup>+</sup>+1, 55%).

## 参考例 3 0

## 4-ペンジリデンアミノ-5-イミダゾールカルボキサミド



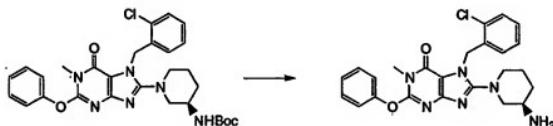
4-アミノイミダゾール-5-カルボキサミド 塩酸塩 (32.6 g) を出発原料として、

- 5 文献 (WO 9 9 / 0 3 8 5 8 等) に記載されたものと同様の方法で合成を実施し、表題の目的物 (39.9 g) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.0 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.00–7.98 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56–7.51 (m, 3H).

## 10 実施例 1 6

## 8-[{(3R)-3-アミノビペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-フェノキシ-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン



tert-ブチル [(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-6-オキソ-2-フェノキ

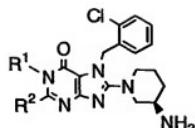
- 15 シ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-8-イル]ビペリジン-3-イル]カルバメート (4.30 g) の 1, 4-ジオキサン溶液 (20 mL) に 4N 塩酸／1, 4-ジオキサン溶液 (30 mL) を加え、25°Cで4時間攪拌した。残渣に飽和重曹水 (100 mL) を加え、溶液をアルカリ性とし、クロロホルム (50 mL) で2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して表題の目的物 (3.55 g) を得た。

- 20 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.44–7.38 (m, 3H), 7.28–7.16 (m, 5H), 6.82 (d, J=7.1 Hz, 1H), 5.52–5.50 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.39–3.36 (m, 1H), 3.27–3.23 (m, 1H), 2.92–2.85 (m, 2H), 2.69–2.62 (m, 1H), 1.84–1.82 (m, 1H), 1.65–1.55 (m, 2H), 1.23–1.21 (m, 1H)

MS (ESI+) 465 (M<sup>+</sup>+1, 35%) .

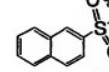
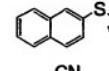
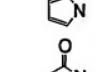
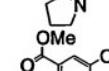
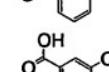
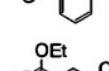
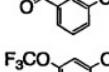
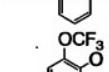
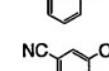
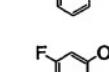
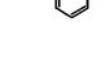
## 238

実施例 1 6 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から実施例 1 7～6 1 の化合物を合成した。

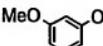
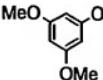
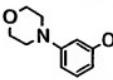
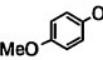
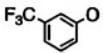
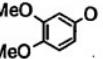
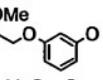
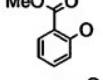
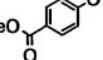
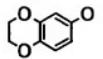
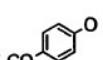
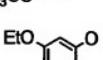


実施例番号	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	原料参考例番号
実施例 1 7	$\text{CH}_3$		参考例 3 2
実施例 1 8	$\text{CH}_3$		参考例 3 3
実施例 1 9	$\text{CH}_3$		参考例 3 4
実施例 2 0	$\text{CH}_3$		参考例 3 5
実施例 2 1	$\text{CH}_3$		参考例 3 6
実施例 2 2	$\text{CH}_3$		参考例 3 7
実施例 2 3	$\text{CH}_3$		参考例 3 8
実施例 2 4	$\text{CH}_3$		参考例 3 9
実施例 2 5	$\text{CH}_3$		参考例 4 0
実施例 2 6	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_2$	$\text{PhO}$	参考例 4 1
実施例 2 7	$\text{HOOC(O)CH}_2$	$\text{PhO}$	参考例 4 2
実施例 2 8		$\text{COOH}$	参考例 4 3
実施例 2 9		$\text{CN}$	参考例 4 4
実施例 3 0	$\text{HOOC(O)CH}_2$	$\text{CONH}_2$	参考例 4 5
実施例 3 1	$\text{CH}_3$	$\text{PhC(O)}$	参考例 4 6

240

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	原料参考例番号
実施例 3 2	CH <sub>3</sub>		参考例 4 7
実施例 3 3	CH <sub>3</sub>		参考例 4 8
実施例 3 4	CH <sub>3</sub>	CN	参考例 4 9
実施例 3 5	CH <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>	参考例 5 0
実施例 3 6	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	参考例 5 1
実施例 3 7	CH <sub>3</sub>	S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	参考例 5 2
実施例 3 8	CH <sub>3</sub>	S(O) <sub>2</sub> Ph	参考例 5 3
実施例 3 9	CH <sub>3</sub>	SPh	参考例 5 4
実施例 4 0	CH <sub>3</sub>		参考例 5 5
実施例 4 1	CH <sub>3</sub>		参考例 5 6
実施例 4 2	CH <sub>3</sub>		参考例 5 7
実施例 4 3	CH <sub>3</sub>		参考例 5 8
実施例 4 4	CH <sub>3</sub>		参考例 5 9
実施例 4 5	CH <sub>3</sub>		参考例 6 0
実施例 4 6	CH <sub>3</sub>		参考例 6 1
実施例 4 7	CH <sub>3</sub>		参考例 6 2
実施例 4 8	CH <sub>3</sub>		参考例 6 3

## 241

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	原料参考例番号
実施例 4 9	CH <sub>3</sub>		参考例 6 4
実施例 5 0	CH <sub>3</sub>		参考例 6 5
実施例 5 1	CH <sub>3</sub>		参考例 6 6
実施例 5 2	CH <sub>3</sub>		参考例 8 0
実施例 5 3	CH <sub>3</sub>		参考例 8 1
実施例 5 4	CH <sub>3</sub>		参考例 8 2
実施例 5 5	CH <sub>3</sub>		参考例 8 3
実施例 5 6	CH <sub>3</sub>		参考例 8 4
実施例 5 7	CH <sub>3</sub>		参考例 8 5
実施例 5 8	CH <sub>3</sub>		参考例 8 6
実施例 5 9	CH <sub>3</sub>		参考例 8 7
実施例 6 0	CH <sub>3</sub>		参考例 8 8
実施例 6 1	CH <sub>3</sub>		参考例 8 9

## 242

## 実施例 1 7

- <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.39 (m, 1H), 7.22–7.16 (m, 2H), 6.83–6.74 (m, 3H), 6.65 (dd, J=2.4, 8.2 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.51–5.50 (m, 2H),  
 5 3.60 (s, 3H), 3.39–3.24 (m, 1H), 3.28–3.24 (m, 1H), 2.92–2.85 (m, 2H), 2.69–2.62 (m, 1H), 1.84–1.82 (m, 1H), 1.65–1.52 (m, 2H), 1.25–1.19 (m, 1H).  
 MS (ESI+) 509 (M<sup>+</sup>+1, 34%).

## 実施例 1 8

- <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.56–8.51 (m, 2H), 7.68–7.65 (m, 1H), 7.43–7.31 (m, 2H), 7.23–7.19 (m, 2H), 6.84–6.81 (m, 1H), 5.52–5.51 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.40–3.36 (m, 1H), 3.26–3.24 (m, 1H), 3.89–3.86 (m, 2H), 2.70–2.63 (m, 1H), 1.85–1.83 (m, 1H), 1.60–1.58 (m, 2H), 1.25–1.18 (m, 1H).  
 MS (ESI+) 466 (M<sup>+</sup>+1, 11%).

## 実施例 1 9

- 15 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.34 (m, 3H), 7.23–7.01 (m, 9H), 6.82 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.52–5.51 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.40–3.37 (m, 1H), 3.26–3.24 (m, 1H), 2.93–2.87 (m, 2H), 2.69–2.63 (m, 1H), 1.86–1.84 (m, 1H), 1.66–1.58 (m, 2H), 1.21–1.18 (m, 1H).  
 MS (ESI+) 557 (M<sup>+</sup>+1, 20%).

## 20 実施例 2 0

- <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.36 (m, 3H), 7.20–7.17 (m, 4H), 6.87–6.82 (m, 1H), 5.55–5.50 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.42–3.37 (m, 1H), 3.32–3.27 (m, 1H), 2.93–2.88 (m, 2H), 2.65 (dd, J=8.8, 12.2Hz, 1H), 1.72–1.66 (m, 1H), 1.64–1.51 (m, 2H), 1.26–1.21 (m, 1H).

- 25 MS (ESI+) 499 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 実施例 2 1

- <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.40 (m, 1H), 7.27–7.20 (m, 4H), 7.12–7.09 (m, 2H), 6.80 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.57–5.50 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.42–3.37 (m, 1H), 3.30–3.25 (m, 1H), 2.93–2.88 (m, 2H), 2.65 (dd, J=8.8, 12.2Hz, 1H), 1.90–1.85 (m, 1H), 1.71–1.66 (m, 2H), 1.26–1.21 (m, 1H).

## 2 4 3

MS (ESI+) 483 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

## 実施例 2 2

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.42–7.39 (m, 1H), 7.23–7.13 (m, 6H), 6.86–6.83 (m, 1H), 5.51–5.50 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.38–3.35 (m, 1H), 3.27–3.23 (m, 1H), 2.91–2.84 (m, 2H), 2.68–2.61 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.85–1.83 (m, 1H), 1.66–1.52 (m, 2H), 1.22–1.20 (m, 1H).

MS (ESI+) 479 ( $M^+ + 1$ , 29%) .

## 実施例 2 3

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.42–7.39 (m, 1H), 7.31–7.16 (m, 3H), 7.07–7.01 (m, 3H), 6.82 (d,  $J=7.1$ Hz, 1H), 5.52–5.50 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.39–3.34 (m, 1H), 3.27–3.23 (m, 1H), 2.92–2.84 (m, 2H), 2.69–2.62 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.84–1.82 (m, 1H), 1.65–1.57 (m, 2H), 1.22–1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 479 ( $M^+ + 1$ , 30%) .

## 実施例 2 4

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.43–7.40 (m, 1H), 7.27–7.16 (m, 6H), 6.82 (d,  $J=7.3$ Hz, 1H), 5.55 (d,  $J=17.4$ Hz, 1H), 5.48 (d,  $J=17.4$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.40–3.36 (m, 1H), 3.29–3.25 (m, 1H), 2.94–2.84 (m, 2H), 2.69–2.62 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.85–1.83 (m, 1H), 1.68–1.53 (m, 2H), 1.26–1.18 (m, 1H)

MS (ESI+) 549 ( $M^+ + 1$ , 33%) .

## 実施例 2 5

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.44–7.35 (m, 2H), 7.25–7.19 (m, 2H), 7.11–7.09 (m, 2H), 7.04–7.00 (m, 1H), 6.90–6.88 (m, 1H), 5.60–5.59 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.49–3.47 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.35–3.33 (m, 1H), 3.00–2.91 (m, 2H), 2.76–2.69 (m, 1H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.69–1.63 (m, 2H), 1.27–1.25 (m, 1H).

MS (ESI+) 479 ( $M^+ + 1$ , 31%) .

## 実施例 2 6

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.44–7.39 (m, 3H), 7.26–7.21 (m, 3H), 7.14–7.09 (m, 2H), 6.70–6.65 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.06 (q,  $J=7.1$

## 2 4 4

Hz, 2H), 3.23–3.17 (m, 1H), 3.70–3.65 (m, 1H), 2.31–2.56 (m, 1H), 2.40–2.22 (m, 2H), 1.68–1.63 (m, 1H), 1.50–1.45 (m, 1H), 1.33–1.28 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.1 Hz, 3H).

MS (ESI+) 537 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 实施例 2 7

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.57–7.52 (m, 3H), 7.41–7.36 (m, 3H), 7.26–7.21 (m, 2H), 6.88–6.82 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.59–3.54 (m, 1H), 3.18–3.13 (m, 1H), 3.14–3.09 (m, 2H), 2.92–2.87 (m, 1H), 1.97–1.92 (m, 1H), 1.77–1.72 (m, 1H), 1.55–1.50 (m, 2H).

MS (ESI+) 509 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 实施例 2 8

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.51 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.36–7.25 (m, 2H), 6.87–6.81 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.68–3.66 (m, 1H), 3.31–3.29 (m, 1H), 3.18–3.11 (m, 2H), 2.85–2.83 (m, 1H), 1.95–1.93 (m, 1H), 1.73–1.71 (m, 1H), 1.56–1.52 (m, 2H).

MS (ESI+) 403 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 实施例 2 9

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.29–8.24 (m, 1H), 7.89–7.84 (m, 2H), 7.60–7.55 (m, 1H), 7.55–7.50 (m, 1H), 7.35 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.22–7.17 (m, 2H), 8.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.71–3.66 (m, 1H), 3.43–3.38 (m, 2H), 3.20–3.15 (m, 1H), 2.95–2.90 (m, 1H), 2.05–2.00 (m, 1H), 1.73–1.68 (m, 1H), 1.57–1.52 (m, 2H).

MS (ESI+) 518 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 实施例 3 0

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.42–7.37 (m, 1H), 7.25–7.20 (m, 2H), 6.90–6.85 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.70–3.65 (m, 1H), 3.42–3.37 (m, 1H), 3.20–3.15 (m, 2H), 2.98–2.93 (m, 1H), 2.05–2.00 (m, 1H), 1.77–1.72 (m, 1H), 1.62–1.57 (m, 2H).

MS (ESI+) 460 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 实施例 3 1

## 2 4 5

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.03–8.01 (m, 2H), 7.69–7.64 (m, 1H), 7.53–7.38 (m, 3H), 7.26–7.21 (m, 2H), 6.89–6.87 (m, 1H), 5.60–5.59 (m, 2H), 3.56–3.54 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.32–3.30 (m, 1H), 2.99–2.95 (m, 2H), 2.83–2.76 (m, 1H), 1.93–1.91 (m, 1H), 1.67–1.60 (m, 2H), 1.27–1.25 (m, 1H).

5 MS (ESI+) 477 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 实施例 3 2

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.63 (s, 1H), 8.05–7.96 (m, 4H), 7.74–7.64 (m, 2H), 7.42–7.39 (m, 1H), 7.24–7.18 (m, 2H), 6.72 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.54–5.53 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.29–3.27 (m, 1H), 3.16–3.14 (m, 1H), 2.83–2.81

10 (m, 2H), 2.66–2.59 (m, 1H), 1.85–1.83 (m, 1H), 1.62–1.49 (m, 2H), 1.20–1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 563 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 实施例 3 3

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.92–7.83 (m, 3H), 7.67–7.64 (m, 1H), 7.59–7.50 (m, 2H), 7.41–7.38 (m, 1H), 7.24–7.14 (m, 2H), 6.76 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.51–5.50 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.31–3.28 (m, 1H), 3.20–3.16 (m, 1H), 2.86–2.82 (m, 2H), 2.63–2.56 (m, 1H), 1.79–1.77 (m, 1H), 1.61–1.48 (m, 2H), 1.17–1.15 (m, 1H).

MS (ESI+) 531 (M<sup>+</sup>+1, 37%) .

20 实施例 3 4

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.45–7.42 (m, 1H), 7.29–7.18 (m, 2H), 6.77 (d, J=6.1Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.53–3.48 (m, 1H), 3.42–3.38 (m, 1H), 3.03–2.89 (m, 2H), 2.78–2.71 (m, 1H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.71–1.60 (m, 2H), 1.26–1.24 (m, 1H).

25 MS (ESI+) 398 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 实施例 3 5

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.24–7.17 (m, 2H), 6.80 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.60–5.59 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.50–3.46 (m, 1H), 3.39–3.35 (m, 1H), 3.01–2.93 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.76–2.74 (m, 1H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.71–1.63 (m, 2H), 1.26–1.24 (m, 1H).

30

## 2 4 6

MS (ESI+) 415 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

## 実施例 3 6

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.42–7.39 (m, 1H), 7.24–7.15 (m, 2H), 6.81 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.53–5.51 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.45–3.40 (m, 1H), 3.33–3.

5 29 (m, 1H), 2.97–2.88 (m, 2H), 2.74–2.70 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.87–1.85 (m, 1H), 1.69–1.61 (m, 2H), 1.26–1.24 (m, 1H).

MS (ESI+) 415 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

## 実施例 3 7

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.45–7.42 (m, 1H), 7.27–7.19 (m, 2H), 6.79 (d,

10 J=7.3Hz, 1H), 5.59–5.58 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.49–3.45 (m, 1H), 3.39–3.35 (m, 1H), 3.01–2.94 (m, 2H), 2.78–2.71 (m, 1H), 1.89–1.91 (m, 1H), 1.73–1.63 (m, 2H), 1.26–1.24 (m, 1H).

MS (ESI+) 451 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

## 実施例 3 8

15  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.07–8.04 (m, 2H), 7.77–7.72 (m, 1H), 7.65–7.60 (m, 2H), 7.43–7.40 (m, 1H), 7.24–7.18 (m, 2H), 6.73 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.56–5.55 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.34–3.32 (m, 1H), 3.22–3.20 (m, 1H), 2.88–2.86 (m, 2H), 2.67–2.61 (m, 1H), 1.88–1.86 (m, 1H), 1.71–1.55 (m, 2H), 1.26–1.24 (m, 1H).

20 MS (ESI+) 513 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

## 実施例 3 9

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.64–7.61 (m, 2H), 7.46–7.38 (m, 4H), 7.23–7.13 (m, 2H), 6.75 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.51–5.50 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.35–3.31 (m, 1H), 3.23–3.19 (m, 1H), 2.89–2.83 (m, 2H), 2.66–2.59 (m, 1H), 1.82–1.80 (m, 1H), 1.64–1.55 (m, 2H), 1.20–1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 481 ( $M^+ + 1$ , 25%) .

## 実施例 4 0

15  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.44–7.41 (m, 1H), 7.25–7.19 (m, 2H), 7.10–7.09 (m, 2H), 6.88–6.86 (m, 1H), 6.36–6.34 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.42–3.34 (m, 2H), 2.97–2.94 (m, 2H), 2.79–2.72 (m, 1H), 1.82–1.62 (m,

3H), 1.26-1.21 (m, 1H).

MS (ESI+) 438 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

#### 実施例 4 1

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.42-7.39 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.87-6.85 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.46-3.43 (m, 1H), 3.31-3.30 (m, 1H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.73-2.69 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 1.87-1.85 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.26-1.24 (m, 1H).

MS (ESI+) 456 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

#### 10 実施例 4 2

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.97-7.93 (m, 1H), 7.88-7.87 (m, 1H), 7.53-7.39 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.83 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 5.55 (d,  $J=17.1\text{Hz}$ , 1H), 5.48 (d,  $J=17.1\text{Hz}$ , 1H), 3.92 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 1H), 1.84-1.82 (m, 1H), 1.60-1.56 (m, 2H), 1.23-1.21 (m, 1H).

MS (ESI+) 523 ( $M^+ + 1$ , 29%) .

#### 実施例 4 3

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.92-7.85 (m, 2H), 7.66-7.51 (m, 3H), 7.35-7.26 (m, 2H), 6.79 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 5.46 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.46-3.27 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.89-2.79 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.69-1.45 (m, 3H).

MS (ESI+) 509 ( $M^+ + 1$ , 56%) .

#### 実施例 4 4

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.97-7.95 (m, 1H), 7.86 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.52-7.40 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.83 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 5.52-5.51 (m, 2H), 4.39 (dd,  $J=7.1, 14.3\text{Hz}$ , 2H), 3.64 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.25-3.23 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 1H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.40 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.22-1.20 (m, 1H).

MS (ESI+) 537 ( $M^+ + 1$ , 23%) .

#### 30 実施例 4 5

## 2 4 8

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.46–7.40 (m, 2H), 7.24–7.13 (m, 5H), 6.83 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.52–5.51 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.40–3.36 (m, 1H), 3.30–3.25 (m, 1H), 2.93–2.86 (m, 2H), 2.69–2.62 (m, 1H), 1.85–1.83 (m, 1H), 1.66–1.58 (m, 2H), 1.23–1.20 (m, 1H).

5 MS (ESI+) 549 (M<sup>+</sup>+1, 33%) .

## 実施例 4 6

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.43–7.18 (m, 7H), 6.87–6.84 (m, 1H), 5.54 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.48 (d, J=17.0Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.39–3.35 (m, 1H), 3.28–3.24 (m, 1H), 2.91–2.84 (m, 2H), 2.68–2.61 (m, 1H), 1.85–1.83 (m, 1H), 1.65–1.57 (m, 2H), 1.25–1.20 (m, 1H).

MS (ESI+) 549 (M<sup>+</sup>+1, 31%) .

## 実施例 4 7

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.59–7.51 (m, 4H), 7.43–7.40 (m, 1H), 7.24–7.17 (m, 2H), 6.82 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.55 (d, J=17.6Hz, 1H), 5.48 (d, J=17.6Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.40–3.37 (m, 1H), 3.30–3.25 (m, 1H), 2.93–2.86 (m, 2H), 2.71–2.63 (m, 1H), 1.84–1.52 (m, 3H), 1.23–1.19 (m, 1H).

MS (ESI+) 490 (M<sup>+</sup>+1, 54%) .

## 実施例 4 8

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.43–7.33 (m, 2H), 7.24–7.16 (m, 1H), 7.05–6.96 (m, 3H), 6.83–6.80 (m, 2H), 5.55 (d, J=17.4Hz, 1H), 5.48 (d, J=17.4Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.40–3.37 (m, 1H), 3.29–3.25 (m, 1H), 2.94–2.85 (m, 2H), 2.69–2.63 (m, 1H), 1.86–1.84 (m, 1H), 1.67–1.55 (m, 2H), 1.25–1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 483 (M<sup>+</sup>+1, 85%) .

## 実施例 4 9

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.39 (m, 1H), 7.32–7.16 (m, 3H), 6.84–6.75 (m, 4H), 5.54 (d, J=17.2Hz, 1H), 5.48 (d, J=17.2Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.39–3.35 (m, 1H), 3.28–3.23 (m, 1H), 2.92–2.84 (m, 2H), 2.69–2.62 (m, 1H), 1.84–1.82 (m, 1H), 1.65–1.58 (m, 2H), 1.22–1.20 (m, 1H).

30 MS (ESI+) 495 (M<sup>+</sup>+1, 57%) .

2 4 9

## 实施例 5 0

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.39 (m, 1H), 7.23–7.16 (m, 2H), 6.85–6.81 (m, 1H), 6.38 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.54 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.48 (d, J=17.1Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.60 (s, 3H), 3.40–3.36 (m, 1H), 3.29–3.24 (m, 1H), 2.93–2.84 (m, 2H), 2.69–2.62 (m, 1H), 1.84–1.82 (m, 1H), 1.67–1.58 (m, 2H), 1.26–1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 525 (M<sup>+</sup>+1, 59%) .

## 实施例 5 1

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.39 (m, 1H), 7.31–7.16 (m, 3H), 6.84–6.71 (m, 4H), 5.54 (d, J=17.4Hz, 1H), 5.48 (d, J=17.4Hz, 1H), 3.87–3.83 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.39–3.36 (m, 1H), 3.28–3.24 (m, 1H), 3.19–3.16 (m, 4H), 2.92–2.84 (m, 2H), 2.68–2.61 (m, 1H), 1.84–1.82 (m, 1H), 1.65–1.52 (m, 2H), 1.21–1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 550 (M<sup>+</sup>+1, 26%) .

## 实施例 5 2

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.38 (m, 1H), 7.23–7.18 (m, 4H), 6.99–6.94 (m, 2H), 6.84–6.83 (m, 1H), 5.54 (d, J=18.1Hz, 1H), 5.47 (d, J=18.1Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.38–3.34 (m, 1H), 3.26–3.22 (m, 1H), 2.90–2.83 (m, 2H), 2.67–2.60 (m, 1H), 1.85–1.82 (m, 1H), 1.65–1.52 (m, 2H), 1.25–1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 495 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 实施例 5 3

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.38 (m, 1H), 7.23–7.12 (m, 4H), 6.93–6.89 (m, 2H), 6.83–6.80 (m, 1H), 5.54 (d, J=17.4Hz, 1H), 5.47 (d, J=17.4Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.38–3.34 (m, 1H), 3.25–3.21 (m, 1H), 2.91–2.84 (m, 2H), 2.68–2.61 (m, 1H), 1.85–1.82 (m, 1H), 1.65–1.44 (m, 2H), 1.26–1.21 (m, 1H).

MS (ESI+) 495 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 实施例 5 4

30 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.54–7.50 (m, 2H), 7.48–7.47 (m, 2H), 7.41 (dd,

## 250

$J=1.5, 7.8\text{Hz}, 1\text{H}$ , 7.28–7.18 (m, 2H), 6.82 (dd,  $J=1.3, 7.3\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 5.51 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.41–3.37 (m, 1H), 3.27–3.24 (m, 1H), 2.91–2.85 (m, 2H), 2.66 (dd,  $J=9.0, 12.1\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 1.68–1.53 (m, 3H), 1.22–1.19 (m, 1H).  
MS (ESI+) 533 ( $M^++1, 100\%$ ) .

## 5 实施例 5 5

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.42–7.40 (m, 1H), 7.26–7.18 (m, 2H), 6.88–6.74 (m, 4H), 5.51–5.50 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.39–3.36 (m, 1H), 3.27–3.24 (m, 1H), 2.91–2.85 (m, 2H), 2.68–2.63 (m, 1H), 1.88–1.84 (m, 1H), 1.68–1.56 (m, 2H), 1.21–1.19 (m, 1H).

10 MS (ESI+) 525 ( $M^++1, 100\%$ ) .

## 实施例 5 6

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.37 (dd,  $J=1.6, 7.8\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.27–7.16 (m, 3H), 6.81–6.77 (m, 4H), 5.52–5.42 (m, 2H), 4.11–4.09 (m, 2H), 3.74–3.71 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.45–3.38 (m, 1H), 3.25–3.15 (m, 1H), 2.87–2.84 (m, 2H), 2.68–2.63 (m, 1H), 1.86–1.82 (m, 1H), 1.63–1.58 (m, 1H), 1.58–1.51 (m, 1H), 1.22–1.18 (m, 1H).  
MS (ESI+) 539 ( $M^++1, 100\%$ ) .

## 实施例 5 7

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.06 (dd,  $J=1.6, 7.8\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.61–7.60 (m, 1H), 7.40 (dd,  $J=1.7, 7.7\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.36–7.32 (m, 1H), 7.23–7.19 (m, 3H), 6.84 (dd,  $J=1.6, 7.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 5.55–5.45 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.38–3.50 (m, 1H), 3.23–3.20 (m, 1H), 2.89–2.82 (m, 2H), 2.68–2.63 (m, 1H), 1.87–1.82 (m, 1H), 1.63–1.56 (m, 2H), 1.25–1.18 (m, 1H).  
MS (ESI+) 523 ( $M^++1, 100\%$ ) .

## 25 实施例 5 8

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.12–8.09 (m, 2H), 7.41 (dd,  $J=1.5, 7.8\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.33–7.31 (m, 2H), 7.24–7.19 (m, 2H), 6.83–6.82 (m, 1H), 5.55–5.46 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.40–3.37 (m, 1H), 3.28–3.25 (m, 1H), 2.91–2.85 (m, 2H), 2.69–2.63 (m, 1H), 2.27–1.85 (m, 1H), 1.67–1.43 (m, 2H), 1.21–1.19 (m, 1H).

## 251

MS (ESI+) 523 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

## 実施例 5 9

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.42–7.39 (m, 1H), 7.23–7.16 (m, 2H), 6.87–6.81 (m, 2H), 6.76–6.66 (m, 2H), 5.51–5.49 (m, 2H), 4.26 (s, 4H), 3.67–3.36 (m, 5H), 3.59 (s, 3H), 3.39–3.35 (m, 1H), 3.28–3.23 (m, 1H), 2.92–2.88 (m, 2H), 2.68–2.61 (m, 1H), 1.85–1.82 (m, 1H), 1.65–1.45 (m, 2H), 1.26–1.21 (m, 1H).

MS (ESI+) 523 ( $M^+ + 1$ , 11%) .

## 実施例 6 0

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.43–7.40 (m, 1H), 7.27–7.16 (m, 6H), 6.82 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 5.55 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 5.48 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 3.26 (s, 3H), 3.40–3.36 (m, 1H), 3.29–3.25 (m, 1H), 2.94–2.84 (m, 2H), 2.69–2.62 (m, 1H), 1.85–1.83 (m, 1H), 1.68–1.53 (m, 2H), 1.26–1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 549 ( $M^+ + 1$ , 33%) .

## 実施例 6 1

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.42–7.39 (m, 1H), 7.31–7.16 (m, 3H), 6.84–6.74 (m, 4H), 5.57–5.44 (m, 2H), 4.03 (dd,  $J=6.9, 13.9\text{Hz}$ , 2H), 3.61 (s, 3H), 3.39–3.35 (m, 1H), 3.23–3.21 (m, 1H), 2.92–2.89 (m, 2H), 2.71–2.64 (m, 1H), 1.84–1.81 (m, 1H), 1.67–1.57 (m, 2H), 1.41 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 1.26–1.24 (m, 1H).

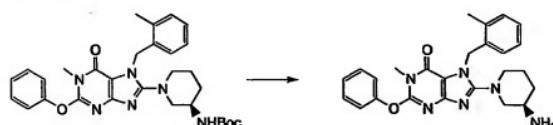
20 MS (ESI+) 509 ( $M^+ + 1$ , 12%) .

MS (ESI+) 509 ( $M^+ + 1$ , 12%) .

## 実施例 6 2

8-[ $(3R)$ -3-アミノピベリジン-1-イル]-7-(2-メチルベンジル)-1-メチル-2-フェノキシ-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン

## 25 キシ-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン



実施例 1 6 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から実施例 6 2 の化合物を

## 252

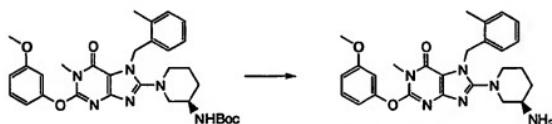
合成した。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.40 (t, J=7.9Hz, 2H), 7.27-7.08 (m, 6H), 6.70 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.44 (d, J=16.3Hz, 1H), 5.35 (d, J=16.3Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.27-1.21 (m, 1H).

MS (ESI+) 445 (M<sup>+</sup>+1, 18%) .

## 実施例 6 3

- 10 8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-メチルベンジル)-1-メチル-2-(3-メトキシフェノキシ)-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン



実施例 1 6 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から実施例 6 3 の化合物を合成した。

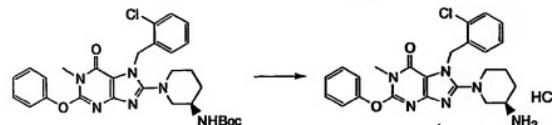
- 15 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.32-7.12 (m, 4H), 6.83-6.69 (m, 4H), 5.41-5.32 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.40-3.29 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.65-1.43 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 1H).

MS (ESI+) 475 (M<sup>+</sup>+1, 14%) .

20

## 実施例 6 4

- 8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-フェノキシ-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン 塩酸塩



## 253

teri-ブチル [(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-6-オキソ-2-フェノキシ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-8-イル]ビペリジン-3-イル]カルバメート (0.75 g) の2-プロパノール溶液 (9.5 mL) に、塩酸 (2N, 0.80 mL) を室温で加え、85°Cで30分間加热攪拌した。反応液を室温まで徐々に冷却し、結晶を濾取、乾燥すること

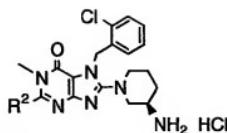
5 によって表題の化合物 (625 mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.05-7.95 (br, 3H), 7.53-7.47 (m, 3H), 7.35-7.26 (m, 5H), 6.76 (d, J=6.3Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.67-1.51 (m, 1H), 1.47-1.44 (m, 2H).

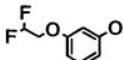
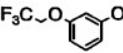
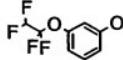
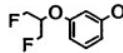
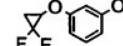
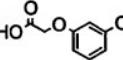
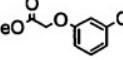
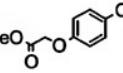
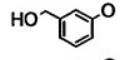
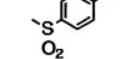
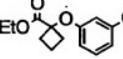
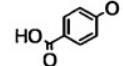
10 MS (ESI+) 465 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

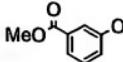
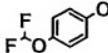
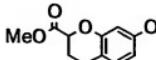
実施例 6 4 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から実施例 6 5～9 4 の化合物を合成した。

254



実施例番号	R <sup>2</sup>	原料参考例番号
実施例 6 5	MeO	参考例 6 4
実施例 6 6	HO	参考例 9 0
実施例 6 7	EtO	参考例 8 9
実施例 6 8	Terp	参考例 9 1
実施例 6 9	~O	参考例 9 2
実施例 7 0	~~O	参考例 9 3
実施例 7 1	~L-O	参考例 9 4
実施例 7 2	△-O	参考例 9 5
実施例 7 3	▽-O	参考例 9 6
実施例 7 4	□-O	参考例 9 7
実施例 7 5	O	参考例 3 2
実施例 7 6	F	参考例 9 8
実施例 7 7	F <sub>3</sub> CO	参考例 6 0

実施例番号	R <sup>2</sup>	原料参考例番号
実施例 7 8		参考例 9 9
実施例 7 9		参考例 1 0 0
実施例 8 0		参考例 1 0 1
実施例 8 1		参考例 1 0 2
実施例 8 2		参考例 1 0 3
実施例 8 3		参考例 1 0 4
実施例 8 4		参考例 1 0 5
実施例 8 5		参考例 1 0 6
実施例 8 6		参考例 1 0 7
実施例 8 7		参考例 1 0 8
実施例 8 8		参考例 1 0 9
実施例 8 9		参考例 1 1 0

実施例番号	R <sup>2</sup>	原料参考例番号
実施例 9 0		参考例 5 7
実施例 9 1		参考例 1 1 1
実施例 9 2		参考例 1 1 2
実施例 9 3		参考例 1 3 2
実施例 9 4		参考例 1 2 7

## 実施例 6 5

5 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.34 (br, 3H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.41-7.28 (m, 3H), 6.93-6.87 (m, 4H), 5.48 (d, J=17.4Hz, 1H), 5.43 (d, J=17.4Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.32-3.24 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.48-1.40 (m, 1H).  
 MS (ESI+) 495 (M<sup>+</sup>+1, 57%) .

## 10 実施例 6 6

10 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.34 (br, 3H), 7.52 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 3H), 6.85 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.76-6.69 (m, 3H), 5.48 (d, J=18.1Hz, 1H), 5.42 (d, J=18.1Hz, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.16-3.05 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.70-1.68 (m, 1H), 1.56-1.47 (m, 3H).  
 MS (ESI+) 481 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 実施例 6 7

14 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.19 (br, 3H), 7.52 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.40-

## 257

7.25 (m, 3H), 6.91–6.78 (m, 4H), 5.45 (s, 2H), 4.05 (dd, J=6.8, 13.8Hz, 2H), 3.60–3.59 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.32–3.30 (m, 1H), 3.10–3.03 (m, 2H), 2.85–2.78 (m, 1H), 1.92–1.90 (m, 1H), 1.70–1.67 (m, 1H), 1.55–1.46 (m, 2H), 1.34 (t, J=6.8Hz, 3H).

5 MS (ESI+) 509 (M<sup>+</sup>+1, 12%).

## 実施例 6 8

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.19 (br, 3H), 7.52–7.48 (m, 1H), 7.37–7.24 (m, 3H), 6.88–6.76 (m, 4H), 5.43 (s, 2H), 4.66–4.57 (m, 1H), 3.54–3.52 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.28–3.26 (m, 1H), 3.09–3.01 (m, 2H), 2.80–2.78 (m, 1H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.68–1.66 (m, 1H), 1.51–1.47 (m, 2H), 1.27 (d, J=6.0Hz, 6H).

MS (ESI+) 523 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 実施例 6 9

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.29 (br, 3H), 7.51–7.48 (m, 1H), 7.38–7.26 (m, 3H), 6.90–6.78 (m, 4H), 5.46 (d, J=18.3Hz, 1H), 5.40 (d, J=18.3Hz, 1H), 3.93 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.58–3.50 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.30–3.28 (m, 1H), 3.11–3.05 (m, 2H), 2.81–2.79 (m, 1H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.76–1.69 (m, 3H), 1.54–1.50 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.4Hz, 3H).

MS (ESI+) 523 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 20 実施例 7 0

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.25 (br, 3H), 7.51 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.39–7.25 (m, 3H), 6.91–6.84 (m, 3H), 6.79 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.98 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.59–3.55 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.29–3.27 (m, 1H), 3.11–3.04 (m, 2H), 2.84–2.78 (m, 1H), 1.92–1.90 (m, 1H), 1.73–1.66 (m, 3H), 1.53–1.38 (m, 4H), 0.94 (t, J=7.3Hz, 3H).

MS (ESI+) 537 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 実施例 7 1

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.21 (br, 3H), 7.50 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.38–7.24 (m, 3H), 6.90–6.77 (m, 4H), 5.43 (s, 2H), 3.76–3.73 (m, 2H), 3.59–3.56 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.29–3.26 (m, 1H), 3.09–3.02 (m, 2H), 2.81–

## 258

2.79 (m, 1H), 2.06-1.89 (m, 2H), 1.69-1.66 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 2H), 0.97 (d, J=6.6Hz, 6H).

MS (ESI+) 537 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 実施例7 2

- 5 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.32 (br, 3H), 7.50 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.37-7.24 (m, 3H), 6.89-6.83 (m, 3H), 6.78 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.81 (d, J=7.0Hz, 2H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.80-2.78 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.53-1.35 (m, 2H), 1.23-1.21 (m, 1H), 0.55-0.53 (m, 2H), 0.34-0.31 (m, 2H).

MS (ESI+) 535 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 実施例7 3

- 15 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.08 (br, 3H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.41-7.24 (m, 3H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.78-6.75 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.81-2.78 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.70-1.68 (m, 1H), 1.51-1.46 (m, 2H), 0.80-0.76 (m, 2H), 0.69-0.65 (m, 2H).

MS (ESI+) 521 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 実施例7 4

- 20 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.20-8.13 (m, 3H), 7.51 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.37-7.24 (m, 3H), 6.90-6.76 (m, 4H), 5.43 (s, 2H), 4.73-4.64 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.82-1.47 (m, 5H).

- 25 MS (ESI+) 535 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 実施例7 5

- 15 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.33 (br, 3H), 7.52 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.83-6.74 (m, 2H), 6.10 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.30-3.27 (m, 1H), 3.14-3.04 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.71-1.69 (m, 1H), 1.58-1.46

(m, 2H).

MS (ESI+) 509 (M<sup>+</sup>1, 34%) .

#### 実施例 7 6

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.36 (br, 3H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.36-7.16  
 5 (m, 6H), 6.82 (d, J=6.4Hz, 1H), 5.46 (d, J=18.1Hz, 2H), 3.60-3.55 (m, 1H),  
 3.47 (s, 3H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.14-3.04 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 1H),  
 1.92-1.90 (m, 1H), 1.71-1.46 (m, 3H).

MS (ESI+) 531 (M<sup>+</sup>1, 100%) .

#### 実施例 7 7

10 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.22 (br, 3H), 7.62 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.52-  
 7.45 (m, 2H), 7.41-7.24 (m, 4H), 6.78-6.76 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.54-  
 3.50 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.28-3.26 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.80-  
 2.78 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.52-1.47 (m, 2H).  
 MS (ESI+) 549 (M<sup>+</sup>1, 33%) .

#### 15 実施例 7 8

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.35 (br, 3H), 7.50 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.40  
 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.03-6.93 (m, 3H), 6.85-6.80 (m, 1H)  
 , 6.59-6.57 (m, 0.25H), 6.40-6.38 (m, 0.5H), 6.22-6.20 (m, 0.25H), 5.44  
 (t, J=18.4Hz, 2H), 4.38-4.27 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.45 (s, 3H),  
 20 3.28-3.26 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.82-2.80 (m, 1H), 1.90-1.88 (m,  
 1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.54-1.34 (m, 2H).

MS (ESI+) 545 (M<sup>+</sup>1, 100%) .

#### 実施例 7 9

25 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.36 (br, 3H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.34-7.25  
 (m, 2H), 7.09-6.98 (m, 3H), 6.85-6.80 (m, 1H), 5.44 (t, J=18.3Hz, 2H),  
 4.80 (dd, J=8.9, 17.7Hz, 2H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.29-3.27  
 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.82-2.80 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.69-  
 1.67 (m, 1H), 1.54-1.34 (m, 2H).

MS (ESI+) 563 (M<sup>+</sup>1, 100%) .

#### 30 実施例 8 0

## 260

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.34 (br, 3H), 7.59 (t, J=8.5Hz, 1H), 7.52–7.48 (m, 1H), 7.36–7.26 (m, 5H), 7.03–7.01 (m, 0.25H), 6.86–6.84 (m, 0.5H), 6.82–6.79 (m, 1H), 6.68–6.66 (m, 0.25H), 5.44 (t, J=18.5Hz, 2H), 3.57–3.53 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.27–3.25 (m, 1H), 3.13–3.02 (m, 2H), 2.81–2.79 (m, 1H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.69–1.67 (m, 1H), 1.53–1.44 (m, 2H).

MS (ESI+) 581 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 実施例 8 1

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.23 (br, 3H), 7.52–7.49 (m, 1H), 7.39 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.34–7.24 (m, 2H), 7.05–7.00 (m, 2H), 6.94–6.91 (m, 1H), 6.79–6.77 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.96–4.56 (m, 5H), 3.52–3.50 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.29–3.27 (m, 1H), 3.10–3.03 (m, 2H), 2.81–2.79 (m, 1H), 1.89–1.87 (m, 1H), 1.68–1.66 (m, 1H), 1.50–1.46 (m, 2H).

MS (ESI+) 559 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 実施例 8 2

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.21 (br, 3H), 7.52–7.42 (m, 2H), 7.34–7.24 (m, 2H), 7.03–6.98 (m, 3H), 6.78 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.57–4.55 (m, 1H), 3.58–3.54 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.28–3.26 (m, 1H), 3.09–3.02 (m, 2H), 2.81–2.79 (m, 1H), 2.10–2.04 (m, 1H), 1.90–1.75 (m, 3H), 1.50–1.46 (m, 2H).

MS (ESI+) 557 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 実施例 8 3

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.24–8.19 (m, 3H), 7.51 (dd, J=1.4, 7.8Hz, 1H), 7.38 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.33–7.28 (m, 2H), 6.93–6.88 (m, 3H), 6.79 (d, J=8.9Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.54–3.48 (m, 1H), 3.46 (m, 3H), 3.35–3.30 (m, 1H), 3.10–3.05 (m, 2H), 2.83–2.79 (m, 1H), 1.70–1.67 (m, 1H), 1.59–1.52 (m, 1H), 1.45–1.44 (m, 2H).

MS (ESI+) 539 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 実施例 8 4

30 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.19 (br, 3H), 7.52 (dd, J=1.4, 7.8Hz, 1H),

## 2 6 1

7.41-7.29 (m, 4H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 1H), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.71-1.69 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 2H).

5 MS (ESI+) 553 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 実施例 8 5

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.19 (br, 3H), 7.52 (dd, J=1.4, 7.8Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.22 (dd, J=2.3, 6.8Hz, 2H), 7.02 (dd, J=2.3, 6.8Hz, 2H), 6.79 (dd, J=1.2, 7.4Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.10-2.83 (m, 2H), 2.83-2.73 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 2H).

MS (ESI+) 553 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 実施例 8 6

15 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.17 (br, 3H), 7.52 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 4H), 7.15 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.78 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.54-3.52 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 1H), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 2H).

20 MS (ESI+) 495 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 実施例 8 7

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.41 (br, 3H), 8.06 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 6.79 (d, J=6.4Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.55-3.52 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.30-2.29 (m, 1H), 3.01-3.08 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.63-1.38 (m, 2H).

MS (ESI+) 543 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 実施例 8 8

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.23 (br, 3H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 3H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.80-6.79 (m, 1H), 6.88 (t, J=2.3Hz, 1H),

## 2 6 2

6.53–6.50 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.16 (dd, J=7.0, 14.2Hz, 2H), 3.55–3.50 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.28–3.26 (m, 1H), 3.07–3.04 (m, 2H), 2.80–2.68 (m, 3H), 2.41–2.36 (m, 2H), 1.94–1.90 (m, 3H), 1.70–1.67 (m, 1H), 1.55–1.44 (m, 2H), 1.12 (t, J=7.1Hz, 3H).

5 MS (ESI+) 607 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 実施例 8 9

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.08–8.04 (m, 5H), 7.52 (dd, J=1.4, 7.8Hz, 1H), 7.45–7.43 (m, 2H), 7.34–7.28 (m, 2H), 6.77 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.55–3.50 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.35–3.29 (m, 1H), 3.08–3.01 (m, 2H), 2.82–2.80 (m, 1H), 1.91–1.88 (m, 1H), 1.69–1.68 (m, 1H), 1.47–1.44 (m, 2H).

MS (ESI+) 509 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 実施例 9 0

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.99 (br, 3H), 7.94–7.89 (m, 2H), 7.66–7.62 (m, 2H), 7.53–7.51 (m, 1H), 7.33–7.28 (m, 2H), 6.77 (dd, J=1.4, 7.9Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.50–3.40 (m, 1H), 3.35–3.25 (m, 1H), 3.06–3.01 (m, 2H), 2.81–2.78 (m, 1H), 1.69–1.61 (m, 1H), 1.92–1.89 (m, 1H), 1.52–1.44 (m, 2H).

MS (ESI+) 523 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 20 実施例 9 1

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.11 (m, 3H), 7.52 (dd, J=1.4, 7.8Hz, 1H), 7.40–7.28 (m, 6H), 7.29 (t, J<sub>HH</sub>=74.0Hz, 1H), 6.77 (d, J=6.2Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.50–3.47 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.40–3.30 (m, 1H), 3.08–3.02 (m, 2H), 2.85–2.79 (m, 1H), 1.90–1.85 (m, 1H), 1.68–1.60 (m, 1H), 1.51–1.46 (m, 2H).

MS (ESI+) 531 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 実施例 9 2

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.50–7.44 (m, 1H), 7.36–7.08 (m, 4H), 6.84–6.74 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.89–4.70 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.68–3.60 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.44–3.34 (m, 1H), 3.26–3.18 (m, 1H), 3.05–

## 263

2.92 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.30-2.12 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 2H).

MS (ESI+) 579 ( $M^+ + 1$ , 100%)

## 実施例 9 3

- 5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 7.50-7.13 (m, 9H), 5.56 (s, 2H), 3.80-3.69 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.70-1.51 (m, 2H).

MS (ESI+) 464 ( $M^+ + 1$ , 100%)

## 実施例 9 4

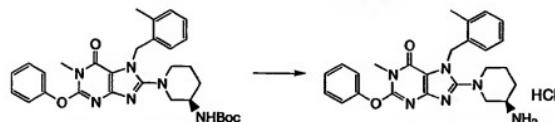
- 10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 7.48-7.40 (m, 1H), 7.38-7.05 (m, 7H), 6.98-6.88 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.49-3.36 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.69-1.52 (m, 2H)

MS (ESI+) 463 ( $M^+ + 1$ , 100%)

15

## 実施例 9 5

8-[(3R)-3-アミノビペリジン-1-イル]-7-(2-メチルベンジル)-1-メチル-2-フェノキシ-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン 塩酸塩

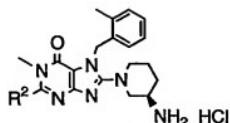


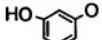
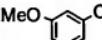
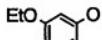
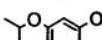
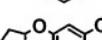
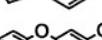
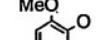
- 20 実施例 6 4 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から実施例 9 5 の化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.25 (br, 3H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.22-7.06 (m, 3H), 6.57 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.41 (d, J=17.2Hz, 1H), 5.35 (d, J=17.2Hz, 1H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.30-3.27 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 2H).

MS (ESI+) 445 ( $M^+ + 1$ , 18%)

実施例 9 5 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から実施例 9 6～105 の化合物を合成した。



実施例番号	R <sup>2</sup>	原料参考例番号
実施例 9 6		参考例 114
実施例 9 7		参考例 115
実施例 9 8		参考例 116
実施例 9 9		参考例 117
実施例 10 0		参考例 118
実施例 10 1		参考例 119
実施例 10 2		参考例 120
実施例 10 3		参考例 121
実施例 10 4		参考例 122
実施例 10 5		参考例 123

## 265

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.23 (br, 3H), 7.26–7.06 (m, 4H), 6.74–6.68 (m, 3H), 6.57 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.57–3.54 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.31–3.29 (m, 1H), 3.11–3.04 (m, 2H), 2.81–2.79 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.68–1.66 (m, 1H), 1.51–1.42 (m, 2H).

5 MS (ESI+) 461 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 実施例9 7

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.83 (br, 3H), 7.36 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.26–7.05 (m, 3H), 6.92–6.84 (m, 3H), 6.55 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.41 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.34 (d, J=17.0Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.54–3.51 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.23–3.17 (m, 1H), 3.04–2.97 (m, 2H), 2.80–2.74 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.90–1.84 (m, 1H), 1.69–1.60 (m, 1H), 1.51–1.40 (m, 2H).

MS (ESI+) 475 (M<sup>+</sup>+1, 14%) .

## 実施例9 8

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.18 (br, 3H), 7.36 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.23–7.07 (m, 3H), 6.91–6.84 (m, 3H), 6.57 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.04 (dd, J=6.8, 13.8Hz, 2H), 3.54–3.52 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.32–3.30 (m, 1H), 3.09–3.05 (m, 2H), 2.83–2.80 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.92–1.90 (m, 1H), 1.69–1.67 (m, 1H), 1.51–1.46 (m, 2H), 1.34 (t, J=6.9Hz, 3H).

MS (ESI+) 489 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

20 実施例9 9

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.18 (br, 3H), 7.35 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.23–7.07 (m, 3H), 6.89–6.82 (m, 3H), 6.57 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.66–4.58 (m, 1H), 3.57–3.55 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.32–3.30 (m, 1H), 3.10–3.03 (m, 2H), 2.83–2.77 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.92–1.90 (m, 1H), 1.69–1.67 (m, 1H), 1.54–1.43 (m, 2H), 1.28 (d, J=5.8Hz, 6H).

MS (ESI+) 503 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 実施例10 0

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.34 (br, 3H), 7.35 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.23–7.07 (m, 3H), 6.88–6.83 (m, 3H), 6.60 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.44 (d, J=16.9Hz, 1H), 5.36 (d, J=16.9Hz, 1H), 4.83–4.81 (m, 1H), 3.59–3.56 (m, 1H), 3.45 (s,

## 2 6 6

3H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.94-1.92 (m, 3H), 1.73-1.43 (m, 9H).

MS (ESI+) 529 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

## 実施例 1 0 1

5  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.47 (br, 3H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.19-7.10 (m, 7H), 7.09-7.08 (m, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.62 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.46 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.37 (d, J=17.0Hz, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.36-3.23 (m, 1H), 3.19-3.06 (m, 2H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.49-1.38 (m, 1H).

10 MS (ESI+) 537 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

## 実施例 1 0 2

15  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.10 (br, 3H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.23-7.07 (m, 6H), 6.56 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.28-3.27 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.81-2.79 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.67-1.65 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 2H).

MS (ESI+) 511 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

## 実施例 1 0 3

20  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.32 (br, 3H), 7.62 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.46-7.34 (m, 3H), 7.24-7.06 (m, 3H), 6.57 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.43 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.36 (d, J=17.0Hz, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.53-1.41 (m, 2H).

MS (ESI+) 529 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

## 実施例 1 0 4

25  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.36 (br, 3H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.23-7.06 (m, 4H), 6.88-6.81 (m, 1H), 6.60 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.42 (d, J=16.9Hz, 1H), 5.34 (d, J=16.9Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.13-2.95 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 30 1.90-1.84 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.56-1.49 (m, 1H), 1.44-1.36 (m,

267

1H).

MS (ESI+) 493 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 実施例 105

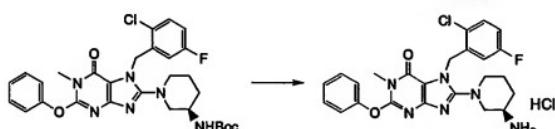
$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.32 (br, 3H), 7.22–7.06 (m, 3H), 6.98–6.95 (m, 2H), 6.74 (dd, J=2.3, 8.2Hz, 1H), 6.57 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.42 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.35 (d, J=17.1Hz, 1H), 3.54–3.49 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.30–3.28 (m, 1H), 3.12–3.05 (m, 2H), 2.82–2.80 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.69–1.67 (m, 1H), 1.52–1.43 (m, 2H).

MS (ESI+) 489 ( $M^+ + 1$ , 100%).

10

## 実施例 106

8-[(3R)-3-アミノビペリジン-1-イル]-7-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1-メチル-2-フェノキシ-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン 塩酸塩



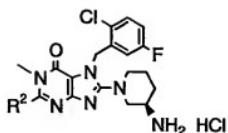
15

実施例 64 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から実施例 106 の化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.00–7.99 (br, 3H), 7.52 (dd, J=5.1, 8.8Hz, 1H), 7.51–7.47 (m, 2H), 7.35–7.23 (m, 4H), 6.77 (dd, J=2.9, 9.3Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.42–3.32 (m, 2H), 3.06–2.84 (m, 2H), 2.70–2.63 (m, 1H), 1.92–1.89 (m, 1H), 1.75–1.70 (m, 1H), 1.52–1.48 (m, 2H).  
MS (ESI+) 483 ( $M^+ + 1$ , 100%).

実施例 64 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から実施例 107～108 の化合物を合成した。

25



実施例番号	R <sup>2</sup>	原料参考例番号
実施例 107	MeO	参考例 125
実施例 108	F	参考例 126

## 実施例 107

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.18 (br, 3H), 7.60–7.57 (m, 1H), 7.41–7.36 (m, 1H), 7.25–7.22 (m, 1H), 6.93–6.86 (m, 3H), 6.71–6.68 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.52–3.49 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.32–3.30 (m, 1H), 3.11–3.03 (m, 2H), 2.86–2.82 (m, 1H), 1.92–1.90 (m, 1H), 1.75–1.71 (m, 1H), 1.59–1.46 (m, 2H).

MS (ESI+) 513 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 実施例 108

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.15 (br, 3H), 7.59–7.49 (m, 2H), 7.22–7.12 (m, 5H), 6.69–6.65 (m, 1H), 5.42 (d, J=17.9Hz, 1H), 5.37 (d, J=17.9Hz, 1H), 3.51–3.48 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.30–3.28 (m, 1H), 3.10–3.02 (m, 2H), 2.85–2.80 (m, 1H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.73–1.71 (m, 1H), 1.55–1.47 (m, 2H).

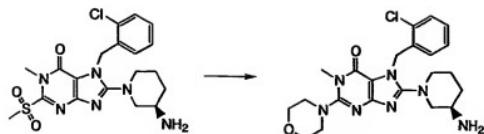
MS (ESI+) 549 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 実施例 109

8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-モルホ

リノ-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン

269



8-[(3R)-3-アミノビペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-(メチルスルホニル)-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6 (10 mg) にモルホリン (2 mL) を加え、封管中100°Cで20時間加熱攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却後、トルエン (20 mL) を加え減圧留去することを3回繰り返した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム/メタノール = 8/1) で精製することによって、表題の化合物 (5 mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.38 (m, 1H), 7.22–7.14 (m, 2H), 6.84–6.81 (d, J = 7.5Hz, 1H), 5.51–5.50 (m, 2H), 3.87–3.83 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.46–3.45 (m, 1H), 3.31–3.30 (m, 1H), 3.23–3.20 (m, 4H), 2.97–2.93 (m, 2H), 2.76–2.68 (m, 1H), 1.80–1.74 (m, 3H), 1.26–1.24 (m, 1H).  
MS (ESI+) 458 (M<sup>+</sup>+1, 49%).

## 実施例 110

15 8-[(3R)-3-アミノビペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-フェニル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン



8-ブロモ-8-((2-クロロベンジル)-1-メチル-2-フェニル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン (250 mg) のエタノール溶液 (2.0 mL) に(R)-tert-3-ブチルビペリジン-3-イルカルバメート (291 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (0.304 mL) を加え、密栓して反応液を100°Cで3時間攪拌した。エタノールを減圧留去し、残渣に水および炭酸カリウムを加え、溶液をアルカリ性とし、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム/メタノール = 8/1) で精製することによって、表題の化合物 (100 mg)を得た。

ル = 20/1) で分離・精製し、中間体を得た。中間体をメタノール(1.0 mL)に溶解し、4 N 塩酸／1, 4-ジオキサン溶液(4.3 mL)を加え、反応液を室温で4時間攪拌した。反応液に水および炭酸カリウムを加え、溶液をアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮することで、表題の化合物(44.1 mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.59-7.54 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 5.61-5.56 (m, 2H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.33-3.28 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 1H).

MS (ESI+) 449 (M<sup>+</sup>+1, 100%)

### 実施例 11 1

メチル 8-[{(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-6,

15 7-ジヒドロ-1H-ブリン-2-カルボキシレート



エチル 4-アミノ-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート(478 mg)の1, 4-ジオキサン溶液(2 mL)にシアノギ酸メチル(0.397 mL)及び4 N 塩酸／1, 4-ジオキサン溶液(10 mL)を加え、封管中25°Cで3日間放置した後に、70°Cで10時間加熱攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水(50 mL)を加え、溶液をアルカリ性とし、クロロホルム(50 mL)で3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム／メタノール=100/1～8/1)で精製して表題の化合物(63 mg)を得た。

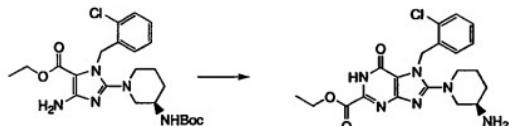
<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42-7.38 (m, 1H), 7.29-7.17 (m, 2H), 6.82 (d, J=5.9Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.34-3.41 (

271

m, 1H), 3.31–3.20 (m, 2H), 3.02–2.95 (m, 1H), 2.12–2.10 (m, 1H), 1.74–1.72 (m, 2H), 1.59–1.57 (m, 1H).  
 MS (ESI+) 417 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 5 実施例 112

エチル 8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-2-カルボキシレート



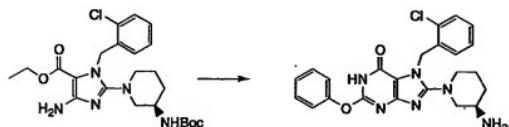
実施例 111 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から実施例 112 の化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.40–7.37 (m, 1H), 7.25–7.15 (m, 2H), 6.82 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.47 (dd, J=7.1, 14.3Hz, 2H), 3.79–3.74 (m, 1H), 3.35–3.19 (m, 2H), 3.14–2.90 (m, 2H), 2.08–2.06 (m, 1H), 1.74–1.61 (m, 3H), 1.44–1.40 (t, J=7.0Hz, 3H).

15 MS (ESI+) 431 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 実施例 113

8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-フェノキシ-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン



実施例 111 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から実施例 113 の化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.53–7.21 (m, 9H), 6.85–6.83 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.41–3.37 (m, 1H), 3.23–3.21 (m, 1H), 2.89–2.86 (m, 2H), 2.72–2.69

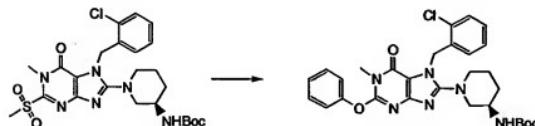
## 272

(m, 1H), 1.87–1.85 (m, 1H), 1.64–1.53 (m, 2H), 1.25–1.23 (m, 1H).

MS (ESI $^+$ ) 451 ( $M^++1$ , 100%) .

## 参考例 3 1

- 5 tert-ブチル [(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-6-オキソ-2-フェノキシ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-8-イル]ビペリジン-3-イル]カルバメート



フェノール(1.45 g)のテトラヒドロフラン溶液(40 mL)に60%含量の水素化ナトリウム(0.56 g)を加えて、25°Cで1時間攪拌した。この反応溶液にtert-ブチ

- 10 ル [(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-8-イル]ビペリジン-3-イル]カルバメート(3.85 g)のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)を滴下して25°Cで3時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液(50 mL)を加え、テトラヒドロフランを減圧留去した後にクロロホルム(50 mL)で3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=10/1~1/1)で精製して、表題の目的物(4.30 g)を得た。

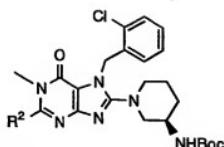
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.43–7.38 (m, 3H), 7.28–7.15 (m, 5H), 6.76 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.59 (d, J=17.0 Hz, 1H), 5.49 (d, J=17.0 Hz, 1H), 4.78–4.76

- 20 (m, 1H), 3.72–3.70 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.39–3.34 (m, 1H), 3.00–2.93 (m, 3H), 1.71–1.40 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

MS (ESI $^+$ ) 565 ( $M^++1$ , 100%) .

- 参考例 3 1 と同様の方法で、参考例 3 2~3 9、参考例 5 7、参考例 5 9~6 6  
25 および参考例 8 0~1 1 2 の化合物を合成した。

273



参考例番号	R <sup>2</sup>	参考例番号	R <sup>2</sup>
参考例 3 2		参考例 6 2	
参考例 3 3		参考例 6 3	
参考例 3 4		参考例 6 4	
参考例 3 5		参考例 6 5	
参考例 3 6		参考例 6 6	
参考例 3 7		参考例 8 0	
参考例 3 8		参考例 8 1	
参考例 3 9		参考例 8 2	
参考例 5 7		参考例 8 3	
参考例 5 9		参考例 8 4	
参考例 6 0			
参考例 6 1			

274

参考例番号	R <sup>2</sup>	参考例番号	R <sup>2</sup>
参考例 8 5		参考例 9 6	
参考例 8 6		参考例 9 7	
参考例 8 7		参考例 9 8	
参考例 8 8		参考例 9 9	
参考例 8 9		参考例 1 0 0	
参考例 9 0		参考例 1 0 1	
参考例 9 1		参考例 1 0 2	
参考例 9 2		参考例 1 0 3	
参考例 9 3		参考例 1 0 4	
参考例 9 4		参考例 1 0 5	
参考例 9 5			

参考例番号	R <sup>2</sup>	参考例番号	R <sup>2</sup>
参考例 106		参考例 109	
参考例 107		参考例 110	
参考例 108		参考例 111	
		参考例 112	

## 参考例 3 2

- 5 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.38 (m, 1H), 7.24–7.15 (m 2H), 6.80–6.49 (m, 3H), 6.66–6.63 (m, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.59 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.49 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.78–4.76 (m, 1H), 3.73–3.71 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.40–3.35 (m, 1H), 3.01–2.94 (m, 3H), 1.66–1.40 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).  
MS (ESI+) 609 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 参考例 3 3

- 10 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.55–8.52 (m, 2H), 7.68–7.65 (m, 1H), 7.42–7.36 (m, 2H), 7.22–7.16 (m, 2H), 6.77 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.59 (d, J=16.9Hz, 1H), 5.50 (d, J=16.9Hz, 1H), 4.75–4.73 (m, 1H), 3.72–3.70 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.41–3.38 (m, 1H), 3.06–2.93 (m, 3H), 1.73–1.40 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

## 参考例 3 4

- <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.34 (m, 3H), 7.22–7.01 (m, 9H), 6.76 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.60 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.50 (d, J=17.0Hz, 1H), 4.77–4.75 (m, 1H), 3.76–3.74 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.40–3.36 (m, 1H), 3.04–2.95 (m, 3H), 1.72–1.40 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

## 参考例 3 5

## 276

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.41–7.36 (m, 3H), 7.20–7.17 (m, 4H), 6.75 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.57–5.52 (m, 2H), 4.83–4.78 (m, 1H), 3.77–3.72 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.38 (dd, J=3.4, 12.6Hz, 1H), 3.06–2.95 (m, 3H), 1.75–1.45 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

5 MS (ESI+) 599 (M<sup>+</sup>+1, 66%) .

## 参考例3 6

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.40 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.21–7.17 (m, 4H), 7.14–7.09 (m, 2H), 6.75 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.59–5.54 (m, 2H), 4.83–4.78 (m, 1H), 3.77–3.72 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.37 (dd, J=3.4, 12.4Hz, 1H), 3.04–2.95 (m, 3H), 1.75–1.45 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

MS (ESI+) 583 (M<sup>+</sup>+1, 67%) .

## 参考例5 7

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.96–7.94 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.52–7.39 (m, 3H), 7.22–7.16 (m, 2H), 6.76 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.59 (d, J=16.9Hz, 1H), 5.50 (d, J=16.9Hz, 1H), 4.76–4.74 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.72–3.70 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.40–3.35 (m, 1H), 3.03–2.92 (m, 3H), 1.75–1.41 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

## 参考例5 9

MS (ESI+) 637 (M<sup>+</sup>+1, 96%) .

20 参考例6 0

MS (ESI+) 649 (M<sup>+</sup>+1, 92%) .

## 参考例6 1

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.44–7.17 (m, 7H), 6.80–6.77 (m, 1H), 5.59 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.49 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.75–4.73 (m, 1H), 3.72–3.70 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.40–3.35 (m, 1H), 3.00–2.94 (m, 3H), 1.71–1.60 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

## 参考例6 2

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.59–7.51 (m, 4H), 7.42–7.39 (m, 1H), 7.23–7.16 (m, 2H), 6.76 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.59 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.49 (d, J=17.

30 1Hz, 1H), 4.72–4.70 (m, 1H), 3.73–3.71 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.42–3.38 (

## 2 7 7

m, 1H), 3.06–2.93 (m, 3H), 1.73–1.48 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

## 参考例 6 3

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.33 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 7.05–6.96 (m, 3H), 6.75 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.59 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.49 (d, J=17.0Hz, 1H), 4.78–4.76 (m, 1H), 3.72–3.70 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.41–3.36 (m, 1H), 3.01–2.94 (m, 3H), 1.74–1.61 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

## 参考例 6 4

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.39 (m, 1H), 7.32–7.15 (m, 3H), 6.84–6.75 (m, 4H), 5.59 (d, J=16.8Hz, 1H), 5.49 (d, J=16.8Hz, 1H), 4.76–4.74 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74–3.72 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.39–3.34 (m, 1H), 3.02–2.94 (m, 3H), 1.71–1.58 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

## 参考例 6 5

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.38 (m, 1H), 7.22–7.15 (m, 2H), 6.78–6.75 (m, 1H), 6.37 (s, 3H), 5.59 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.49 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.75–4.73 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.73–3.71 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.40–3.35 (m, 1H), 3.02–2.94 (m, 3H), 1.76–1.59 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

## 参考例 6 6

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.38 (m, 1H), 7.30–7.15 (m, 3H), 6.80–6.71 (m, 4H), 5.59 (d, J=16.9Hz, 1H), 5.49 (d, J=16.9Hz, 1H), 4.73–4.71 (m, 1H), 3.87–3.83 (m, 4H), 3.73–3.71 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.38–3.35 (m, 1H), 3.19–3.16 (m, 4H), 2.99–2.93 (m, 3H), 1.74–1.46 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

## 参考例 8 0

MS (ESI+) 595 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 参考例 8 1

25 MS (ESI+) 595 (M<sup>+</sup>+1, 92%) .

## 参考例 8 2

MS (ESI+) 633 (M<sup>+</sup>+1, 75%) .

## 参考例 8 3

MS (ESI+) 625 (M<sup>+</sup>+1, 85%) .

30 参考例 8 4

## 278

MS (ESI+) 639 ( $M^+ + 1$ , 85%) .

参考例 8 5

MS (ESI+) 623 ( $M^+ + 1$ , 80%) .

参考例 8 6

5 MS (ESI+) 623 ( $M^+ + 1$ , 60%) .

参考例 8 7

MS (ESI+) 623 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

参考例 8 8

MS (ESI+) 649 ( $M^+ + 1$ , 53%) .

10 参考例 8 9

MS (ESI+) 609 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

参考例 9 0

MS (ESI+) 581 ( $M^+ + 1$ , 75%) .

参考例 9 1

15 MS (ESI+) 623 ( $M^+ + 1$ , 90%) .

参考例 9 2

MS (ESI+) 623 ( $M^+ + 1$ , 76%) .

参考例 9 3

MS (ESI+) 637 ( $M^+ + 1$ , 90%) .

20 参考例 9 4

MS (ESI+) 637 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

参考例 9 5

MS (ESI+) 635 ( $M^+ + 1$ , 71%) .

参考例 9 6

25  $^1H$  NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.38 (m, 1H), 7.32–7.15 (m, 3H), 6.96–6.75 (m, 4H), 5.59 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.49 (d, J=17.0Hz, 1H), 4.75–4.73 (m, 1H), 3.74–3.72 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.38–3.35 (m, 1H), 3.02–2.98 (m, 3H), 1.78–1.41 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 0.79–0.78 (m, 4H).

MS (ESI+) 621 ( $M^+ + 1$ , 82%) .

30 参考例 9 7

MS (ESI+) 635 ( $M^+ + 1$ , 87%) .

参考例 9 8

MS (ESI+) 631 ( $M^+ + 1$ , 87%) .

参考例 9 9

5 MS (ESI+) 645 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

参考例 1 0 0

MS (ESI+) 663 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

参考例 1 0 1

MS (ESI+) 681 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

10 参考例 1 0 2

MS (ESI+) 659 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

参考例 1 0 3

MS (ESI+) 657 ( $M^+ + 1$ , 87%) .

参考例 1 0 4

15 MS (ESI+) 639 ( $M^+ + 1$ , 58%) .

参考例 1 0 5

MS (ESI+) 653 ( $M^+ + 1$ , 80%) .

参考例 1 0 6

MS (ESI+) 653 ( $M^+ + 1$ , 80%) .

20 参考例 1 0 7

MS (ESI+) 595 ( $M^+ + 1$ , 76%) .

参考例 1 0 8

MS (ESI+) 643 ( $M^+ + 1$ , 40%) .

参考例 1 0 9

25 MS (ESI+) 707 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

参考例 1 1 0

MS (ESI+) 609 ( $M^+ + 1$ , 75%) .

参考例 1 1 1

MS (ESI+) 631 ( $M^+ + 1$ , 90%) .

30 参考例 1 1 2

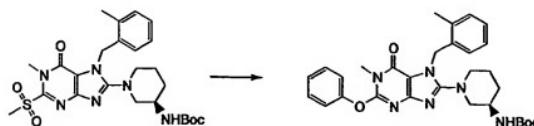
## 280

MS (ESI<sup>+</sup>) 679 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 参考例 113

tert-ブチル { (3R)-1-[7-(2-メチルベンジル)-1-メチル-6-オキソ-2-フェノキシ-6

5 ,7-ジヒドロ-1H-ブリン-8-イル]ビペリジン-3-イル}カルバメート

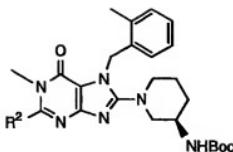


参考例 31 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から参考例 113 の化合物を合成した。

MS (ESI<sup>+</sup>) 545 (M<sup>+</sup>+1, 88%) .

10

参考例 113 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から参考例 114～123 の化合物を合成した。



参考例番号	R <sup>2</sup>	参考例番号	R <sup>2</sup>
参考例114		参考例119	
参考例115		参考例120	
参考例116		参考例121	
参考例117		参考例122	
参考例118		参考例123	

## 参考例114

MS (ESI+) 561 (M<sup>+</sup>+1, 81%) .

## 5 参考例115

MS (ESI+) 575 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 参考例116

MS (ESI+) 589 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 参考例117

10 MS (ESI+) 603 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 参考例118

MS (ESI+) 629 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 参考例119

MS (ESI+) 637 (M<sup>+</sup>+1, 70%) .

15 参考例120

## 282

MS (ESI+) 611 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

参考例 121

MS (ESI+) 629 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

参考例 122

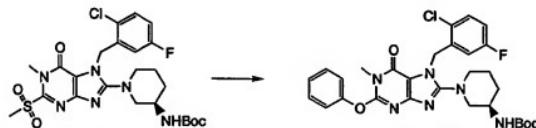
5 MS (ESI+) 593 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

参考例 123

MS (ESI+) 589 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

参考例 124

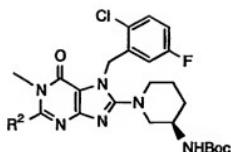
10 tert-ブチル { (3R)-1-[7-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1-メチル-6-オキソ-2-フェノキシ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-8-イル] ピベリジン-3-イル} カルバメート



参考例 31 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から参考例 124 の化合物を合成した。

15 MS (ESI+) 583 ( $M^+ + 1$ , 54%) .

参考例 31 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から参考例 125～126 の化合物を合成した。



参考例番号	R <sup>2</sup>
参考例 125	MeO
参考例 126	F

## 参考例 125

MS (ESI+) 613 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

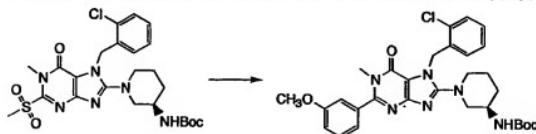
## 5 参考例 126

MS (ESI+) 649 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 参考例 40

tert-ブチル [(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-2-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-

10 6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-8-イル]ビペリジン-3-イル]カルバメート



tert-ブチル [(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-(メチルスルホニル)-

6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-8-イル]ビペリジン-3-イル]カルバメート (110

mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に3-メトキシフェニルマグネシウムブ

15 ロミドの 1 M テトラヒドロフラン溶液 (0.79 mL) を 0°C で加えて 30 分間攪拌し、さ  
らに 25°C に昇温して 3 時間攪拌した。再び 3-メトキシフェニルマグネシウムプロミ  
ドの 1 M テトラヒドロフラン溶液 (1.58 mL) を 0°C で加えて 30 分間攪拌し、その後  
25°C に昇温して 3 時間攪拌した。この反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (50

## 284

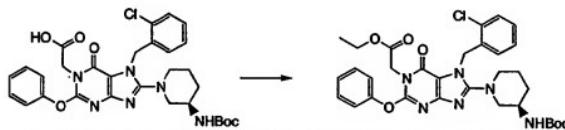
mL)を加え、テトラヒドロフランを減圧留去した後にクロロホルム(30 mL)で3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/メタノール=30/1)で精製して、表題の目的物(118 mg)を得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.41–7.34 (m, 2H), 7.21–7.18 (m, 2H), 7.11–7.01 (m, 3H), 6.84–6.82 (m, 1H), 5.66 (d,  $J$ =17.0 Hz, 1H), 5.55 (d,  $J$ =17.0 Hz, 1H), 4.86–4.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74–3.72 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.47–3.43 (m, 1H), 3.10–3.03 (m, 3H), 2.07–2.05 (m, 1H), 1.75–1.43 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).
- 10 MS (ESI+) 579 ( $M^+ + 1$ , 19%) .

## 参考例 4 1

エチル [8-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-2-フェノキシ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-1-イル]アセ

- 15 テート



[8-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-2-フェノキシ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-1-イル]酢酸 (179 mg)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(3.0 mL)にエタノール(0.083 mL)、

- 20 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(169 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(119 mg)、トリエチルアミン(0.122 mL)を加え、反応液を一晩攪拌した。反応液に水および炭酸水素ナトリウムを加え、溶液をアルカリ性とし、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/1)で分離・精製し、表題の目的物(92.6 mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.44–7.39 (m, 3H), 7.26–7.16 (m, 5H), 6.83–6

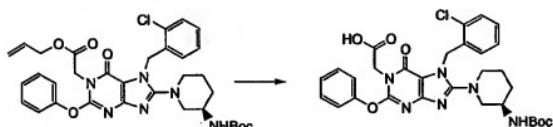
## 285

.78 (m, 1H), 5.55–5.50 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.84–4.79 (m, 1H), 4.22 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.77–3.72 (m, 1H), 3.42–3.37 (m, 1H), 3.05–3.00 (m, 3H), 1.76–1.50 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.26 (t, J=7.1Hz, 3H).  
 MS (ESI+) 637 ( $M^+ + 1$ , 73%) .

5

## 参考例 4 2

[8-((3R)-3-[[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-2-フェノキシ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-1-イル]酢酸

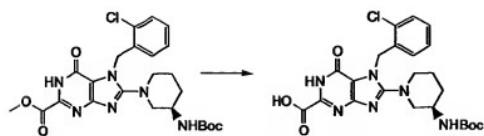


- 10 アリル [8-((3R)-3-[[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-2-フェノキシ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-1-イル]アセテート (330 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (5.0 mL) に、0°Cでテトラキストリフェニルホスフィノパラジウム (18 mg)、モルホリン (0.0532 mL) を加え、反応液を0°Cで1時間攪拌した。反応液に水およびクエン酸を加え、溶液を弱酸性とし、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム/メタノール=100/1~100/3) で分離・精製し、表題の目的物 (37 2 mg) を得た。  
 15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.37 (m, 3H), 7.26–7.16 (m, 5H), 6.79 (d, J=6.7Hz, 1H), 5.53–5.48 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.84–4.79 (m, 1H), 3.77–3.72 (m, 1H), 3.42–3.37 (m, 1H), 3.02–2.97 (m, 3H), 1.74–1.50 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).  
 20 MS (ESI+) 609 ( $M^+ + 1$ , 70%) .

## 25 参考例 4 3

8-((3R)-3-[[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボン酸

## 286



メチル 8-[(3R)-3-[(tert-ブキカルボニル)アミノ]ピベリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキシレート (98 mg) のメタノール (6 mL) 及びテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に 1 N 水酸化

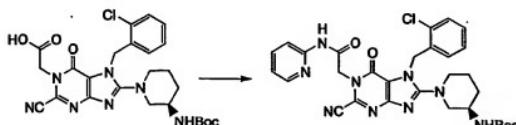
- 5 ナトリウム水溶液 (0.379 mL) をゆっくり滴下して、25°Cで終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後に、10%クエン酸水溶液 (50 mL) を加えクロロホルム (50 mL) で2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して、表題の目的物 (98 mg)を得た。

MS (ESI+) 503 (M<sup>+</sup>+1, 28%).

10

## 参考例 4 4

tert-ブチル ((3R)-1-[(2-クロロベンジル)-2-シアノ-6-オキソ-1-[2-オキソ-2-(ピリジン-2-イルアミノ)エチル]-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピベリジン-3-イル)カルバメート



15

- [8-((3R)-3-[(tert-ブキカルボニル)アミノ]ピベリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-2-シアノ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-1-イル]酢酸 (47.8 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (1.0 mL) に 2-アミノピリジン (16.6 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (33.8 mg)、1-ヒド

- 20 ロキシベンゾトリアゾール (23.8 mg)、トリエチルアミン (0.0244 mL) を加え、反応液を一晩攪拌した。反応液に水および炭酸水素ナトリウムを加え、溶液をアルカリ性とし、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム/酢酸エチル=1/2) で分離・精製し、表題の目的物 (

## 287

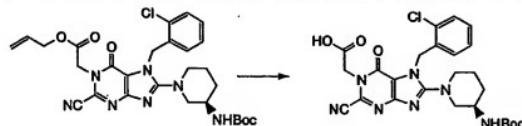
4.9 mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.98 (br, 1H), 8.26 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.73–7.68 (m, 2H), 7.38 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.24–7.19 (m, 2H), 7.10–7.05 (m, 1H), 6.78 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.62–5.57 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.78–4.73 (m, 1H), 3.80–3.75 (m, 1H), 3.57–3.52 (m, 1H), 3.28–3.23 (m, 1H), 3.12–3.07 (m, 2H), 2.04–1.50 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

MS (ESI+) 618 (M<sup>+</sup>+1, 37%) .

## 参考例 4.5

- 10 [8-{(3R)-3-[[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イル}-7-(2-クロロベンジル)-2-シアノ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-1-イル]酢酸



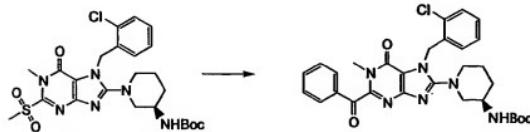
アリル [8-{(3R)-3-[[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イル}-7-(2-クロロベンジル)-2-シアノ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-1-イル]アセテート (166 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (1.4 mL) に、0°Cでテトラキストリフェニルホスフィノパラジウム (18 mg)、モルホリン (0.0532 mL) を加え、反応液を0°Cで1時間搅拌した。反応液に水およびクエン酸を加え、溶液を弱酸性とし、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、

- 15 クロロホルム/メタノール=100/1~100/3) で分離・精製し、表題の目的物 (145 mg)を得た。
- 20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.44–7.39 (m, 1H), 7.25–7.20 (m, 2H), 6.81–6.76 (m, 1H), 5.59–5.54 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.78–4.73 (m, 1H), 3.78–3.73 (m, 1H), 3.42–3.37 (m, 1H), 3.04–2.97 (m, 3H), 1.81–1.56 (m, 4H), 1.40 (s, 9H) .

MS (ESI+) 542 (M<sup>+</sup>+1, 53%) .

## 参考例 4.6

*tert*-ブチル [(3*R*)-1-[2-ベンゾイル-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1*H*-ブリン-8-イル]ビペリジン-3-イル]カルバメート

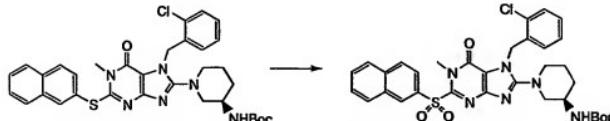


- 5 マンデロニトリル(286 mg)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(15 mL)に6  
0%含量の水素化ナトリウム(64 mg)を加えて、80°Cで1時間攪拌した。この反応  
溶液を25°Cに冷却して*tert*-ブチル [(3*R*)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-(  
メチルスルホニル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1*H*-ブリン-8-イル]ビペリジン-3-イル  
]カルバメート(220 mg)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(5 mL)を滴下し  
10 て80°Cで2時間加熱攪拌した。反応溶液に飽和重曹水(50 mL)を加え、クロロホ  
ルム(30 mL)で3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ  
液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキ  
サン/酢酸エチル=10/1~1/1)で精製して、表題の目的物(33 mg)を得た。

- 15 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.03–8.00 (m, 2H), 7.71–7.42 (m, 4H), 7.26–7  
.23 (m, 2H), 6.86–6.84 (m, 1H), 5.65–5.55 (m, 2H), 5.14–5.12 (m, 1H), 3.6  
9–3.67 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.46–3.39 (m, 1H), 3.17–3.05 (m, 3H), 1.83–1  
.42 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).  
MS (ESI+) 577 (M<sup>+</sup>+1, 35%).

## 20 参考例 4.7

*tert*-ブチル [(3*R*)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-(2-ナフチルスルホニル)  
-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1*H*-ブリン-8-イル]ビペリジン-3-イル]カルバメート



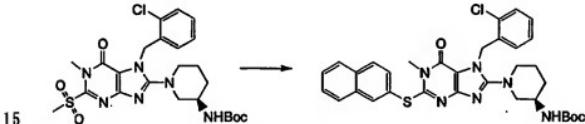
*tert*-ブチル [(3*R*)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-(2-ナフチルチオ)-6-

オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-8-イル]ビペリジン-3-イルカルバメート(170 mg)の酢酸(10 mL)およびメタノール溶液(2 mL)に氷冷下、タングステン酸ナトリウム(114 mg)の水溶液(1 mL)を加え、さらに30%過酸化水素水溶液(0.399 mL)をゆっくり滴下して、30分後25°Cに昇温して6時間搅拌した。反応溶液

- 5 を減圧留去し、トルエン(30 mL)を加え、減圧留去することを3回繰り返した。飽和重曹水(30 mL)を加え、クロロホルム(30 mL)で2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/1)で精製して、表題の目的物(37 mg)を得た。
- 10 MS (ESI+) 663 ( $M^+ + 1$ , 24%) .

#### 参考例 4.8

tert-ブチル [(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-(2-ナフチルチオ)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-8-イル]ビペリジン-3-イルカルバメート



2-ナフチルチオール(400 mg)のテトラヒドロフラン溶液(20 mL)に60%含量の水素化ナトリウム(80 mg)を加えて、25°Cで1時間搅拌した。この反応溶液にtert-ブチル [(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-(メチルスルホニル)-6-

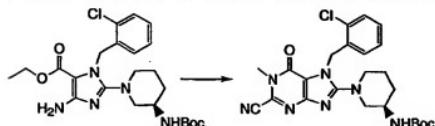
- 20 オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-8-イル]ビペリジン-3-イルカルバメート(275 mg)のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)を滴下して25°Cで3時間搅拌した。反応溶液に10%炭酸カリウム水溶液(50 mL)を加え、テトラヒドロフランを減圧留去した後にクロロホルム(30 mL)で3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/メタノール=100/1~20/1)で精製して、表題の目的物(26

25 5 mg)を得た。

MS (ESI+) 631 ( $M^+ + 1$ , 77%) .

## 参考例 49

tert-ブチル [(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-2-シアノ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ビペリジン-3-イル]カルバメート

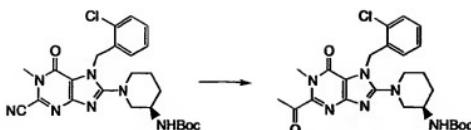


- 5 4,5-ジクロロ-1,2,3-ジチアソリウムクロリド (663 mg) のジクロロメタン溶液 (1 0 mL) にエチル 4-アミノ-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (304 mg) のジクロロメタン溶液 (10 mL) を加え、ピリジン (0.512 mL) のジクロロメタン溶液 (2 mL) を滴下して、25°Cで6時間攪拌した。この反応溶液にテトラヒドロフラン (20 mL) を加えてセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。反応混合物のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) を0°Cに冷却して2Nメチルアミン/テトラヒドロフラン溶液 (15 mL) をゆっくり滴下し、徐々に25°Cに昇温して終夜攪拌した。テトラヒドロフランを減圧留去した後に反応溶液に10%炭酸カリウム水溶液 (50 mL) を加え、クロロホルム (40 mL) で3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=10/1~1/1) で精製して、表題の目的物 (199 mg)を得た。
- <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.72 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.64 (d, J=17.4Hz, 1H), 5.55 (d, J=17.4Hz, 1H), 4.70-20 4.68 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 2H), 1.80-1.48 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).
- MS (ESI+) 498 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 参考例 50

- 25 tert-ブチル [(3R)-1-[2-アセチル-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ビペリジン-3-イル]カルバメート

## 291



メチルマグネシウムプロミド／3Mテトラヒドロフラン溶液(0.088 mL)のテトラヒドロフラン溶液(5 mL)を-78°Cに冷却して、臭化銅(6 mg)、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(29 mg)、及びtert-ブチル [(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-2-シアノ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-8-イル]ビペリジン-3-イル]カルバメート(44 mg)のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)を加えて1時間攪拌し、3時間かけて徐々に25°Cに昇温し攪拌した。さらに反応溶液を0°Cに冷却してメチルマグネシウムプロミド／3Mテトラヒドロフラン溶液(0.750 mL)を滴下して30分間攪拌し、その後25°Cに昇温して5時間攪拌した。この反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液(50 mL)を加え、テトラヒドロフランを減圧留去した後に酢酸エチル(100 mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製して、表題の目的物(12 mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.43-7.40 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 6.75 (d, J=7.1 Hz, 1H), 5.68 (d, J=16.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J=16.8 Hz, 1H), 4.71-4.69 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.79-1.48 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).  
MS (ESI+) 515 (M<sup>+</sup>+1, 17%).

## 20 参考例 5 1

tert-ブチル [(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-(メチルチオ)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-8-イル]ビペリジン-3-イル]カルバメート



窒素雰囲気下、エチル 4-アミノ-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ

## 292

]ビペリジン-1-イル}-1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート(3.64 g)のビリジン溶液(30 mL)にメチルイソチオシアネート(1.11 g)を加えて、125°Cで6時間加熱攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却して炭酸カリウム(2.10 g)を加えて、再び125°Cに昇温して6時間加熱攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却してろ過し、ろ液にトルエン(30 mL)を加えて減圧濃縮する操作を4回繰り返した。反応混合物のテトラヒドロフラン溶液(30 mL)に炭酸カリウム(2.10 g)を加え、0°Cに冷却してヨウ化メチル(0.948 mL)を滴下してから25°Cに昇温して4時間攪拌した。反応溶液にトルエン(50 mL)を加えて減圧濃縮する操作を4回繰り返した。反応混合物に水(100 mL)を加え、クロロホルム(100 mL)で3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/1)で精製して、表題の目的物(4.20 g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.41–7.38 (m, 1H), 7.23–7.14 (m, 2H), 6.75 (d, J=7.1 Hz, 1H), 5.60 (d, J=17.1 Hz, 1H), 5.50 (d, J=17.1 Hz, 1H), 4.78–4.76 (m, 1H), 3.77–3.75 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.47–3.41 (m, 1H), 3.06–3.00 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.72–1.44 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 519 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 参考例 128

- 20 *tert*-ブチル { (3R)-1-[7-(2-メチルベンジル)-1-メチル-2-(メチルチオ)-6-オキソ-6,7-ヒジドロ-1H-ブリン-8-イル]ビペリジン-3-イル} カルバメート



参考例 51 と同様の方法で、参考例 128 の化合物を合成した。

MS (ESI+) 499 (M<sup>+</sup>+1, 86%) .

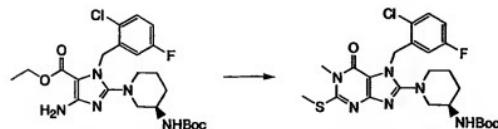
25

## 参考例 129

*tert*-ブチル { (3R)-1-[7-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1-メチル-2-(メチルチ

## 293

オ)-6-オキソ-6,7-ジドロ-1H-ブリン-8-イル]ビペリジン-3-イル}カルバメート



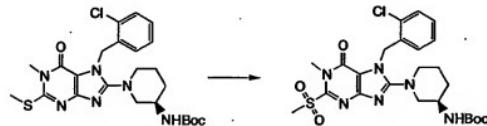
参考例 5 1 と同様の方法で、参考例 1 2 9 の化合物を合成した。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.35 (dd, J=5.0, 8.8Hz, 1H), 6.92 (dt, J=3.0, 8.4Hz, 1H), 6.50-6.47 (m, 1H), 5.54-5.43 (m, 2H), 4.78-4.76 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.45 (dd, J=3.3, 12.2Hz, 1H), 3.15-3.14 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.83-1.57 (m, 3H), 1.55-1.53 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).
- MS (ESI+) 537 (M<sup>+</sup>+1, 88%).

10

参考例 5 2

tert-butyl [(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,7-ジドロ-1H-ブリン-8-イル]ビペリジン-3-イル]カルバメート



15 参考例 4 7 と同様の方法で、参考例 5 2 の化合物を合成した。

- 10 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.44-7.41 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.75 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.66 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.55 (d, J=17.0Hz, 1H), 4.69-4.67 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.18-3.16 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 2H), 1.84-1.66 (m, 3H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

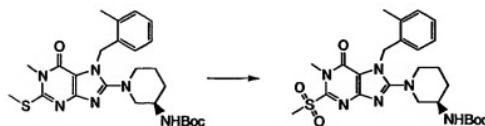
MS (ESI+) 551 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

参考例 1 3 0

tert-butyl [(3R)-1-[7-(2-メチルベンジル)-1-メチル-2-(メチルスルホニル)-6-

294

## オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ビペリジン-3-イル]カルバメート



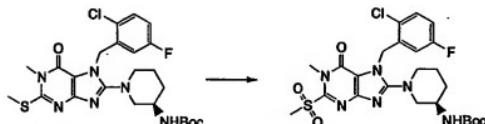
参考例47と同様の方法で、参考例130の化合物を合成した。

MS (ESI+) 531 (M<sup>+</sup>+1, 66%) .

5

## 参考例131

tert-butyl [(3R)-1-[7-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1-メチル-2-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ビペリジン-3-イル]カルバメート



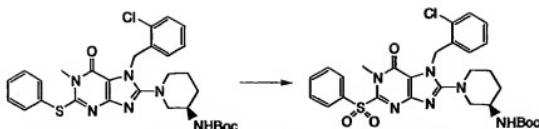
参考例47と同様の方法で、参考例131の化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.38 (dd, J=5.0, 8.8Hz, 1H), 6.96 (dt, J=3.6, 6.6Hz, 1H), 6.49-6.47 (m, 1H), 5.60-5.48 (m, 2H), 4.69-4.67 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.54-3.52 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.07-2.93 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.76-1.74 (m, 2H), 1.57-1.54 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

MS (ESI+) 569 (M<sup>+</sup>+1, 37%) .

## 参考例53

20 tert-ブチル [(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-6-オキソ-2-(フェニルスルホニル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ビペリジン-3-イル]カルバメート

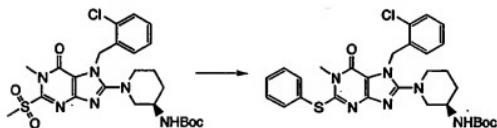


参考例47と同様の方法で、参考例53の化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.06–8.03 (m, 2H), 7.77–7.72 (m, 1H), 7.65–7.59 (m, 2H), 7.41 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.24–7.16 (m, 2H), 6.68 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.64 (d, J=16.8 Hz, 1H), 5.53 (d, J=16.8 Hz, 1H), 4.67–4.65 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.71–3.69 (m, 1H), 3.41–3.38 (m, 1H), 3.02–2.94 (m, 3H), 1.76–1.43 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).

#### 参考例54

- 10 tert-ブチル{[(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-6-オキソ-2-(フェニルチオ)-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-8-イル]ビペリジン-3-イル}カルバメート



チオフェノール(275 mg)のテトラヒドロフラン溶液(20 mL)に60%含量の水素化ナトリウム(80 mg)を加えて、25°Cで1時間攪拌した。この反応溶液にtert-ブ

- 15 チル{[(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-8-イル]ビペリジン-3-イル}カルバメート(3.85 g)のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)を滴下して25°Cで3時間攪拌した。反応溶液に10%炭酸カリウム水溶液(50 mL)を加え、テトラヒドロフランを減圧留去した後にクロロホルム(30 mL)で3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/メタノール=100/1~20/1)で精製して、表題の目的物(262 mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.64–7.64 (m, 2H), 7.46–7.38 (m, 4H), 7.23–7.12 (m, 2H), 6.69 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.59 (d, J=17.1 Hz, 1H), 5.49 (d, J=17.

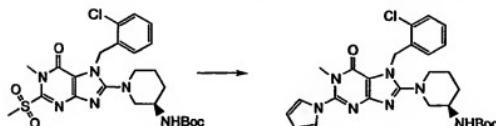
## 296

1Hz, 1H), 4.75–4.73 (m, 1H), 3.71–3.69 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.36–3.32 (m, 1H), 3.01–2.97 (m, 3H), 1.70–1.40 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

MS (ESI+) 581 ( $M^+ + 1$ , 28%) .

## 5 参考例 5 5

tert-ブチル [(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-6-オキソ-2-(1H-ピロール-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-8-イル]ビペリジン-3-イル]カルバメート



ピロール (67 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) に60%含量の水素化ナトリウム (32 mg) を加えて、60°Cで1時間搅拌した。この反応溶液を25°Cに冷却して

tert-ブチル [(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-8-イル]ビペリジン-3-イル]カルバメート (110 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (2 mL) を滴下して25°Cで4時間搅拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) を加え、テトラヒドロフランを減圧留去した後にクロロホルム (50 mL) で3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/2) で精製して、表題の目的物 (89 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.43–7.40 (m, 1H), 7.24–7.18 (m, 2H), 7.09 (t,  $J=2.2\text{Hz}$ , 2H), 6.82 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 6.35 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 2H), 5.64 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 5.54 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 4.76–4.74 (m, 1H), 3.77–3.75 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.45–3.42 (m, 1H), 3.15–3.02 (m, 3H), 1.77–1.42 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

MS (ESI+) 538 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

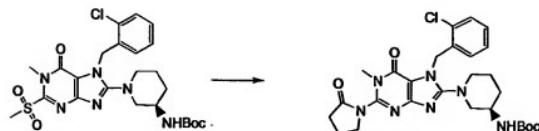
25

## 参考例 5 6

tert-ブチル [(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-6-オキソ-2-(2-オキソビ

## 297

ロリジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-8-イル]ビペリシン-3-イル}カルバメート



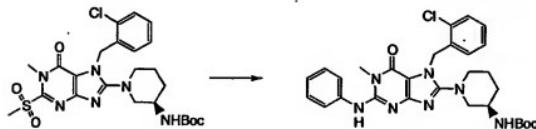
参考例 5 5 と同様の方法で、参考例 5 6 の化合物を合成した。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.39 (m, 1H), 7.23–7.17 (m, 2H), 6.81–6.78 (m, 1H), 5.63 (d, J=17.0 Hz, 1H), 5.52 (d, J=17.0 Hz, 1H), 4.75–4.73 (m, 1H), 3.78–3.76 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.46–3.42 (m, 1H), 3.08–3.00 (m, 3H), 2.61–2.56 (m, 2H), 2.30–2.17 (m, 2H), 1.75–1.42 (m, 6H), 1.41 (s, 9H). MS (ESI+) 556 (M<sup>+</sup>+1, 19%).

10

## 参考例 1 3 2

tert-ブチル { (3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-2-フェニルアミノ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-8-イル]ビペリシン-3-イル}カルバメート



- 15 参考例 5 5 と同様の方法で、参考例 1 3 2 の化合物を合成した。

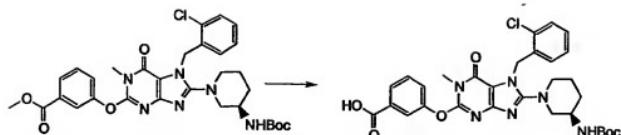
MS (ESI+) 564 (M<sup>+</sup>+1, 73%).

## 参考例 5 8

3-{[8-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビペリシン-1-イル}-7-(2-ク

- 20 ロロベンジル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-2-イル]オキシ]安息香酸

298

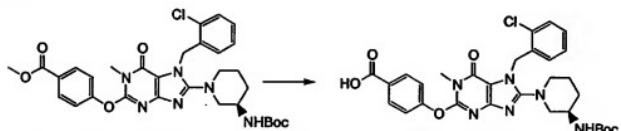


参考例 4 3 と同様の方法で、参考例 5 8 の化合物を合成した。

MS (ESI<sup>+</sup>) 609 ( $M^+ + 1$ , 56%) .

### 5 参考例 133

4-[[8-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピベリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-2-イル]オキシ]安息香酸

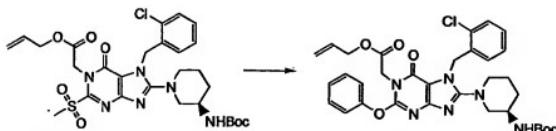


10 参照例 4 3 と同様の方法で、参考例 133 の化合物を合成した。

MS (ESI<sup>+</sup>) 609 ( $M^+ + 1$ , 75%) .

### 参考例 6 7

アリル [8-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピベリジン-1-イル)-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-2-フェノキシ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-1-イル]アセテート



参考例 3 1 と同様の方法で、参考例 6 7 の化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.41–7.37 (m, 3H), 7.26–7.17 (m, 5H), 6.78 (d, J=7.0, 1H), 5.88–5.85 (m, 1H), 5.55–5.46 (m, 2H), 5.33–5.21 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.79–4.59 (m, 1H), 4.68–4.11 (m, 2H), 3.76–3.68 (m, 1H), 3.37

20

## 299

(dd,  $J=3.2, 12.5$  Hz, 1H), 3.05–2.96 (m, 3H), 1.75–1.50 (m, 4H), 1.40 (s, 9 H).

MS (ESI+) 649 ( $M^++1$ , 30%) .

## 5 参考例 6 8

アリル [8-((3R)-3-[*(tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イル)-7-(2-クロロベンジル)-2-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-1-イル]アセテート



10 参考例 4 7 と同様の方法で、参考例 6 8 の化合物を合成した。

2-[(3R)-3-アミノビペリジン-1-イル]-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (380 mg) のメタノール-水混合懸濁液 (25 mL) にオキソン (4.65 g, アルドリッ奇) を加え室温で一晩激しく攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えて中性とし、減圧濃縮した残渣に水を加え、

15 クロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた目的物 (440 mg) の粗生成物はそのまま次の反応に用いた。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.40 (dd,  $J=7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.27–7.22 (m, 2H), 6.81–6.76 (m, 1H), 5.93–5.88 (m, 1H), 5.65–5.60 (m, 1H), 5.31 (dd,  $J=1.4, 17.2$  Hz, 2H), 5.28–5.23 (m, 2H), 4.73–4.67 (m, 1H), 4.70–4.65 (m, 2H), 3.81–3.76 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.19–3.14 (m, 1H), 3.08–3.03 (m, 2H), 1.

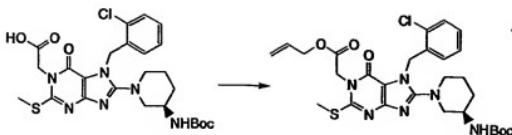
74–1.69 (m, 1H), 1.61–1.51 (m, 3H), 1.40 (s, 9H).

MS (ESI+) 635 ( $M^++1$ , 36%) .

## 25 参考例 6 9

2-[(3R)-3-アミノビペリジン-1-イル]-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン

300



[8-[(3R)-3-[(tert-ブトキカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-2-(メチルチオ)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-1-イル]酢酸 (563 mg)のN, N-ジメチルホルムアミド-クロロホルム混合懸濁液(5 mL + 5 mL)

- 5 に炭酸カリウム(828 mg)、3-ブロモプロペン(0.312 mL)を加え、反応液を室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、溶液をアルカリ性とし、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/酢酸エチル=20/1~4/1)で分離・精製し、表題の目的物(490 mg)を得た。
- 10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.39 (dd, J=1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 2 H), 6.81-6.76 (m, 1H), 5.93-5.88 (m, 1H), 5.56-5.51 (m, 2H), 5.30 (dd, J=1.4, 17.2 Hz, 1H), 5.23 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.69-4.64 (m, 2H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).
- 15 MS (ESI+) 603 (M<sup>+</sup>+1, 99%) .

## 参考例 70

[8-[(3R)-3-[(tert-ブトキカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-2-(メチルチオ)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-1-イル]酢酸



- 20 エチル [8-[(3R)-3-[(tert-ブトキカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-2-(メチルチオ)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-1-イル]アセテート(650 mg)のテトラヒドロフラン-エタノール混合溶液(11 mL + 5.0 mL)に水酸化リチウム水溶液(1N, 11 mL)を加え反応液を60°Cで10分間加熱攪拌し

## 301

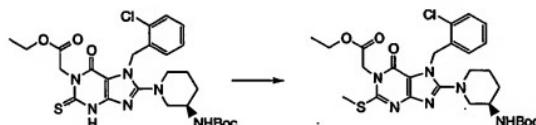
た。反応液を室温まで放冷し、減圧濃縮した残渣に水およびクエン酸を加え、溶液を弱酸性とし、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた目的物(740 mg)の粗生成物はそのまま次の反応に用いた。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.37 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.22–7.17 (m, 2H), 6.77 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 5.57–5.52 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.85–4.80 (m, 1H), 3.79–3.74 (m, 1H), 3.49–3.42 (m, 1H), 3.11–3.06 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.81–1.76 (m, 1H), 1.75–1.48 (m, 3H), 1.41 (s, 9H).  
MS (ESI+) 563 ( $M^++1$ , 90%).

10

## 参考例 7 1

エチル [8-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イル}-7-(2-クロロベンジル)-2-(メチルチオ)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-1-イル]アセテート



15

エチル [8-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イル}-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-2-チオオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-ブリン-1-イル]アセテート(1.07 g)のアセトニトリル溶液(27 mL)に炭酸カリウム(489 mg)、ヨウ化メチル(0.110 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/酢酸エチル=10/1~5/1)で分離・精製し、表題の目的物(0.690 g)を得た。

- 25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.44–7.39 (m, 1H), 7.21–7.16 (m, 2H), 6.81–6.76 (m, 1H), 5.58–5.53 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.82–4.77 (m, 1H), 4.26–4.21 (m, 2H), 3.82–3.77 (m, 1H), 3.48–3.43 (m, 1H), 3.12–3.07 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.82–1.77 (m, 1H), 1.67–1.51 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.30–1.25 (m, 3

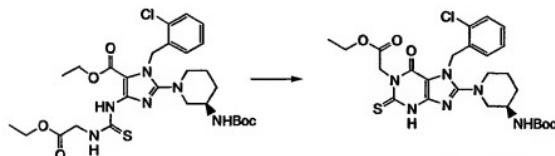
## 302

H).

MS (ESI<sup>+</sup>) 591 (M<sup>+</sup>+1, 84%).

## 参考例 7 2

- 5 エチル [8-((3R)-3-[(tert-ブキカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イル)-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-2-チオオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-ブリン-1-イル]アセテート



- エタノール(120 mL)にナトリウム(625 mg)を加えて調製したナトリウム エト  
10 キシド溶液に、2-[(3R)-3-アミノビペリジン-1-イル]-3-(2-クロロ-5-フルオロベ  
ンジル)-5-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4(5H)-オン(15.4 g)  
を室温で加えた。反応液を室温で30分間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液(5  
mL)を加えた。反応液に水およびクエン酸を加え、溶液を弱酸性とし、酢酸エチ  
ルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液  
15 を減圧濃縮することで、表題の目的物の粗生成物(15.4g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.45-7.40 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.97-6  
.92 (m, 1H), 5.52-5.47 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.20 (q,  
J=7.1 Hz, 2H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 3H), 1.  
88-1.83 (m, 1H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.26

- 20 (t, J=7.1 Hz, 3H).

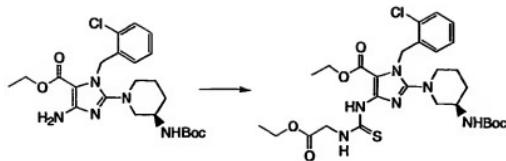
MS (ESI<sup>+</sup>) 577 (M<sup>+</sup>+1, 54%).

## 参考例 7 3

2-[(3R)-3-アミノビペリジン-1-イル]-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチ

- 25 ル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4(5H)-オン

303

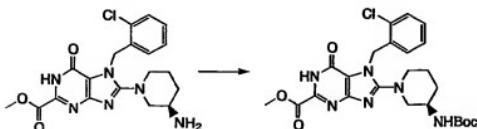


エチル 4-アミノ-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキカルボニル)アミノ]ピベリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート(14.8 g)のエタノール溶液(62 mL)にエチル イソチオシアナートセテート(10.0 g)を室温で加え、反応液を3時間加热還流した。反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=5/1～1/1)で分離・精製し、表題の目的物(15.4 g)を得た。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.9 (s, 1H), 9.50 (brs, 1H), 7.44–7.39 (m, 1H), 7.25–7.20 (m, 2H), 6.72–6.67 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.65–4.55 (m, 3H), 10 4.25 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.20–4.15 (m, 2H), 3.90–3.85 (m, 1H), 3.11–2.91 (m, 3H), 1.94–1.89 (m, 1H), 1.61–1.48 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.31 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.20–1.15 (m, 3H).
- MS (ESI+) 623 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

#### 15 参考例 7 4

メチル 8-[(3R)-3-[(tert-ブトキカルボニル)アミノ]ピベリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキシレート



- 20 メチル 8-[(3R)-3-アミノピベリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキシレート(367 mg) (367 mg) のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液に、水(5 mL)及び飽和重曹水(5 mL)を加え、ジtert-ブチルジカーボネート(192 mg)を加え25°Cで4時間搅拌した。反応溶媒を減圧除去した後に、酢酸エチル(150 mL)を加え、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で

## 304

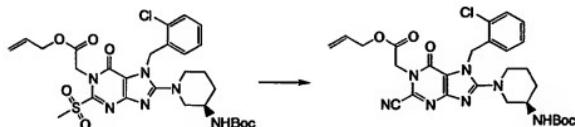
洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、クロロホルム/メタノール=100/1～30/1）で精製して、表題の目的物（102 mg）を得た。

MS (ESI+) 517 ( $M^+ + 1$ , 19%) .

5

## 参考例 7 5

アリル [8-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-2-シアノ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-1-イル]アセテート



10

アリル [8-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-2-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ブリン-1-イル]アセテート（505 mg）のN, N-ジメチルホルムアミド溶液（3.6 mL）に0°Cでシアノ化ナトリウム（36.3 mg）を加えた。反応液を室温で2時間攪拌し、水および炭酸水素ナトリウムを加え、溶液をアルカリ性とし、クロロホルムで2回抽出した。

15

合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、クロロホルム/酢酸エチル=1/0～10/1）で分離・精製し、表題の目的物（245 mg）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.44–7.39 (m, 1H), 7.25–7.20 (m, 2H), 6.80–6.75 (m, 1H), 5.94–5.89 (m, 1H), 5.63–5.58 (m, 2H), 5.36–5.31 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.75–4.70 (m, 3H), 3.80–3.75 (m, 1H), 3.57–3.52 (m, 1H), 3.30–3.25 (m, 1H), 3.10–3.05 (m, 2H), 1.89–1.84 (m, 1H), 1.71–1.56 (m, 3H), 1.41 (s, 9H).

MS (ESI+) 582 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

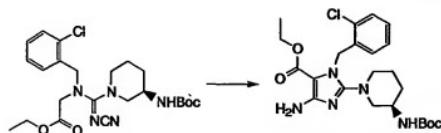
25

## 参考例 7 6

エチル 4-アミノ-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イ

## 305

## ル}-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート



テトラヒドロフラン(223 mL)に室温で水素化ナトリウム(60%, 2.01 g)を加え、30分間攪拌した。反応液にエチル N-[(2)-(3R)-3-[((tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イル] (シアノイミノ)メチル]-N-(2-クロロベンジル)グリシート(16.0 g)のテトラヒドロフラン溶液(100 mL)を0°Cで加え、室温で2時間攪拌した。

- 5 反応液を0°Cで冷却し、水(1.8 mL)を注意深く加え、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液(10 mL)を加えた。反応液を減圧濃縮し、残渣に水および炭酸カリウムを加え、溶液をアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮することで、表題の目的物の粗生成物(16.7 g)を得た。
- 10

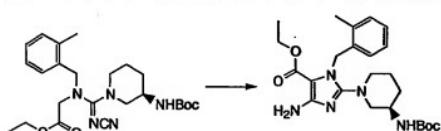
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.39 (dd, J=1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 2 H), 6.81-6.76 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.23-5.03 (m, 1H), 4.12 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 3H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.02 (t, J=7.1 Hz, 3H).

MS (ESI+) 478 (M<sup>+</sup>+1, 100%)

## 参考例 134

エチル 4-アミノ-2-((3R)-3-[((tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イ

- 20 ル}-1-(2-メチルベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート



参考例 76 と同様の方法で、参考例 134 の化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.15-7.05 (m, 3H), 6.63 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.17-5.10 (m, 2H), 4.98-4.96 (m, 3H), 4.08-4.06 (m, 2H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.2

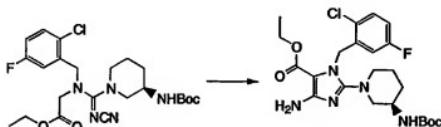
## 306

9-3.25 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.85-1.49 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.07-1.01 (m, 3H).

MS (ESI+) 458 ( $M^+ + 1$ , 100%)

## 5 参考例 135

エチル 4-アミノ-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イル]-1-(2-メチルベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート



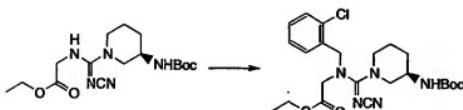
参考例 7 6 と同様の方法で、参考例 135 の化合物を合成した。

- 10  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.33 (dd,  $J=5.0, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (dt,  $J=3.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.54-6.52 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.02-4.96 (m, 3H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.28 (dd,  $J=3.2, 12.1\text{Hz}$ , 1H), 2.96-2.82 (m, 3H), 1.79-1.51 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.10-1.08 (m, 3H).  
MS (ESI+) 496 ( $M^+ + 1$ , 100%)

15

## 参考例 7 7

エチル N-[(Z)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イル}-(シアノイミノ)メチル]-N-(2-クロロベンジル)グリシネート



- 20 エチル N-[(E)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イル}-(シアノイミノ)メチル]グリシネート (21.0 g) のアセトニトリル溶液 (113 mL) に室温で2-クロロベンジルプロミド (18.3 g)、炭酸カリウム (24.6 g) を加え、70°Cで2時間攪拌した。放冷後反応液を濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 ~ 2/3) で分離・精製

## 307

し、表題の目的物 (16.3 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.45–7.40 (m, 1H), 7.34–7.29 (m, 3H), 4.63–4.

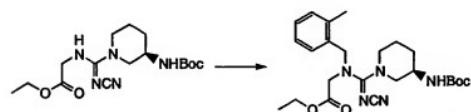
58 (m, 2H), 4.22 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.03–3.98 (m, 2H), 3.76–3.71 (m, 2H), 3.54–3.25 (m, 4H), 1.95–1.90 (m, 2H), 1.71–1.59 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.29 (t, J=7.1 Hz, 3H).

MS (ESI+) 478 (M<sup>+</sup>+1, 82%)

## 参考例 13 6

エチル N-[*(Z*)-(3*R*)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イル] (

10 シアノイミノ)メチル]-N-(2-メチルベンジル)グリシネート



参考例 7 7 と同様の方法で、参考例 13 6 の化合物を合成した。

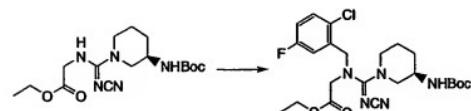
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.24–7.18 (m, 3H), 7.13–7.11 (m, 1H), 4.89–4.80 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.19 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.02–3.83 (m, 2H), 3.76–3.5

15 7 (m, 3H), 3.42–3.40 (m, 1H), 3.25–3.20 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.95–1.87 (m, 2H), 1.71–1.61 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.27 (t, J=7.1 Hz, 3H).

MS (ESI+) 458 (M<sup>+</sup>+1, 37%)

## 参考例 13 7

20 エチル N-[*(Z*)-(3*R*)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イル] (シアノイミノ)メチル]-N-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)グリシネート



参考例 7 7 と同様の方法で、参考例 13 7 の化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.36 (dd, J=5.0, 8.8 Hz, 1H), 7.08–7.06 (m, 1H),

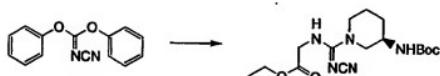
## 308

7.03–6.98 (m, 1H), 4.79–4.74 (m, 1H), 4.62–4.52 (m, 2H), 4.23 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.03–3.89 (m, 2H), 3.74–3.59 (m, 3H), 3.42–3.38 (m, 1H), 3.20–3.16 (m, 1H), 1.95–1.71 (m, 2H), 1.70–1.69 (m, 1H), 1.59–1.56 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.29 (t, J=7.1Hz, 3H).

5 MS (ESI+) 496 (M<sup>+</sup>+1, 48%)

## 参考例 7 8

エチル N-[((R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビペリジン-1-イル] (シアノイミノ)メチル]グリシンエテート



10

ジフェニル シアノイミドカーボネート (86.8 g) の2-プロパノール懸濁液 (1.46 L) に室温で (R)-tert-3-ブチルビペリジン-3-イルカルバメート (73.0 g) を加え、反応液を室温で30分間攪拌した。反応液を50°C に昇温し、グリシンエチルエステル塩酸塩 (254 g)、トリエチルアミン (254 mL) を加え、さらに昇温して反応液を8 15 0°C で6時間攪拌した。室温まで放冷し、析出物を濾別し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、残渣に水および炭酸カリウムを加え、溶液をアルカリ性とし、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=1/1~0/1) で分離・精製し、表題の目的物 (133 g) をアモルファスとして得た。

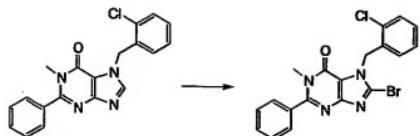
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5.61 (br, 1H), 4.66 (br, 1H), 4.24 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.25–4.20 (m, 1H), 3.78–3.37 (m, 5H), 1.98–1.93 (m, 1H), 1.85–1.8 20 0 (m, 1H), 1.71–1.66 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.30 (t, J=7.1Hz, 3H).

MS (ESI+) 354 (M<sup>+</sup>+1, 20%) .

25

## 参考例 7 9

8-プロモ-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-フェニル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



水素化ナトリウム(106 mg)のジメチルホルムアミド溶液(2.4 mL)に、8-ブロモ-7-(2-クロロベンジル)-2-フェニル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン(1.00 g)のジメチルホルムアミド溶液(20 mL)を加え、反応液を室温で1時間搅拌した。反

5 応液にヨウ化メチル(0.180 mL)を加え、一晩搅拌した。反応液に希塩酸を加え、溶液を酸性とし、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/メタノール=100/1~50/1)で分離・精製し、表題の目的物(1.03 g)を得た。

10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.13-8.08 (m, 2H), 7.65-7.51 (m, 4H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.66-6.61 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.31 (s, 3H).  
MS (ESI+) 431 ( $M^+ + 1$ , 100%)

### 15 参考例 138

#### 3-ジフルオロメトキシフェノール



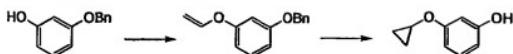
3-ジフルオロメトキシアニリン(4.90 g)の15%硫酸水溶液(100 mL)に、0°Cで亜硝酸ナトリウム(2.34 g)の水溶液(20 mL)を滴下して30分間搅拌した。その

20 後室温に昇温し、さらに70°Cで加热して2時間搅拌した。反応液を室温に冷却し水(100 mL)を加えて酢酸エチル(100 mL)で抽出した。有機層を饱和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=50/1~5/1)で分離・精製し、表題の目的物(2.13 g)を得た。

25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.21 (t, J=8.2Hz, 1H), 6.70-6.62 (m, 3H), 6.49 (t, J<sub>H,F</sub>=72.5Hz, 1H), 5.40 (br, 1H).

## 参考例 139

## 3-シクロプロポキシフェノール



- 5 空素雰囲気下、3-ベンジルオキシフェノール (4.00 g) のテトラヒドロフラン溶液 (40 mL) に、炭酸セシウム (2.34 g)、2-クロロエチル-p-トルエンスルホネート (9.39 g) を加え65°Cで30時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却し、固体をろ過にて除き、ろ液を減圧濃縮した。さらに粗生成物のトルエン溶液 (50 mL) にtert-ブтокシカリウム (6.73 g) を加えて110°Cで1時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水 (300 mL) を加えて酢酸エチル (300 mL) で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=100/1~20/1) で分離・精製し、ビニルエーテル中間体 (3.44 g)を得た。
- 10 1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.44~7.18 (m, 6H), 6.72~6.59 (m, 4H), 5.04 (s, 2D), 4.77 (dd, J=1.6, 13.7Hz, 1H), 4.43 (dd, J=1.6, 6.1Hz, 1H).
- 15 空素雰囲気下、ジエチル亜鉛 (11.58 mL 1Mヘキサン溶液) の1,2-ジクロロエタン溶液 (12 mL) を-5°Cに冷却して、トリクロロ酢酸 (1.89 g) の1,2-ジクロロエタン溶液 (5 mL) をゆっくり滴下して20分間攪拌した。さらにジヨードメタン (0.93 mL) を滴下して10分間攪拌した後、上記のビニルエーテル中間体 (1.31 g) の1,2-ジクロロエタン溶液 (5 mL) を滴下した。その後徐々に2時間かけて室温に昇温し終夜攪拌した。反応液に2N塩酸 (20 mL) を加えて1,2-ジクロロエタンを減圧留去した後にジエチルエーテル (200 mL) で希釈した。有機層を1N塩酸、2.5N水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=100/1~20/1) で分離・精製し、3-シクロプロポキシフェノールのベンジルエーテル (0.74 g)を得た。次に得られたベンジルエーテル (0.74 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 及びエタノール (20 mL) の溶液に10%パラジウム-カーボン触媒 (50% wet) (0.36 g) を加えて水素雰囲気下、

## 311

室温で5時間攪拌した。反応液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、セライトろ過後、ろ液を減圧濃縮して表題の3-シクロプロポキシフェノール (0.51 g) を得た。  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.12 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.65–6.56 (m, 2H), 6.45–6.41 (m, 1H), 5.33 (br, 1H), 3.71–3.66 (m, 1H), 0.76–0.73 (m, 4H).

5

試験例試験例 1In vitro DPP-IV 阻害作用測定試験

- 10 DPP-IV酵素を含むウシ血漿、或いはヒト血清をアッセイバッファー (25mM Tris-HCl, 140mM NaCl, 10mM KCl, pH7.9) にて希釈して実験に使用した (ウシ血漿 : final 5倍希釈、ヒト血清 : final 10倍希釈)。種々の濃度の被験化合物溶液を添加し、室温にてインキュベートした後、基質 (Glycyl-L-Proline 4-Methyl-Coumaryl-7-Amide、ペプチド研究所) を終濃度100 μMになるように添加し室温にて  
15 反応させた。酢酸を終濃度12.5%となるように添加して反応を停止させ、蛍光ブレートリーダーを用いて、励起波長360nm、測定波長460nmにおける蛍光強度を測定した。複数濃度の被験化合物添加時の酵素阻害活性より、50%阻害する化合物濃度を IC<sub>50</sub> 値として算出した。2～7回の実験の平均値を表1に示す。

(表1)

被験化合物	DPP-IV阻害活性	
	IC <sub>50</sub> (nM) ウシ	ヒト
実施例 3	8	—
実施例 1 6	1 4	8
実施例 2 5	1 6	—
実施例 2 8	1	3
実施例 2 9	5	—
実施例 6 4	1 3	7
実施例 6 1	2 7	1 0
実施例 6 8	5 6	1 7
実施例 7 3	4 0	2 1
実施例 7 4	8 9	6 7
実施例 5 2	1 7	9
実施例 4 9	1 4	6
実施例 5 3	2 1	8
実施例 7 6	1 2	6
実施例 9 1	2 7	1 0
実施例 4 6	8 0	5 4
実施例 4 5	2 3	7
実施例 6 0	4 1	1 8
実施例 3 9	2 4	1 5
実施例 9 3	1 0	8
実施例 9 4	6 5	2 2
実施例 7 2	3 0	2 4
実施例 7 1	1 9 3	1 0 4
実施例 9 2	2 2	9
実施例 1 0 8	7	2
実施例 1 0 7	7	2

(- : 未検討)

## 試験例 2

### ラットにおける血中DPP-IV阻害作用測定試験

- 5 SDラットに対し、被験化合物の0.5%MC懸濁液を3 mg/kgの用量で経口投与した。対照群には0.5%MC溶液のみを経口投与した。投与前、及び投与1, 2, 4, 6, 24時間後に尾静脈より採血し、直ちに遠心分離を行うことにより血漿を分取した。得られた血漿をアッセイバッファー（25mM Tris-HCl, 140mM NaCl, 10mM KCl, pH7.9）にて希釈し（final 20倍希釈）試験例1と同様に基質（Glycyl-L-Proline 4-Methyl-

## 313

Coumaryl-7-Amide、ペプチド研究所) を終濃度100 μMになるように添加し室温にて反応させた。酢酸を終濃度12.5%となるように添加して反応を停止させ、蛍光ブレートリーダーを用いて、励起波長360nm、測定波長460nmにおける蛍光強度を測定した。被験化合物投与前の血漿中DPPIV活性に対する被験化合物投与後の血漿中DPPIV

- 活性の割合を計算し、血漿中DPPIV阻害率を算出した。また、DPPIV阻害率をプロットしたグラフ下の面積 ( $AUC_{0-24h}$ ) を算出し、被験化合物のin vivoにおけるDPPIV阻害活性の総合的な指標とした。その結果を表2に示す。

(表2)

被験化合物	被験化合物投与後の各時間における阻害率(%)					$AUC_{0-24h}$ (%×h)
	1 h	2 h	4 h	6 h	24 h	
実施例6 4	24	21	28	23	1	347
実施例6 7	80	79	75	71	31	1340
実施例6 8	69	72	74	63	30	1229
実施例7 3	64	69	69	61	28	1176
実施例7 2	57	56	61	49	16	902
実施例7 1	23	28	29	26	11	476

10

(n=3)

試験例3マウスにおける血中DPPIV阻害作用測定試験

- 高脂肪食を負荷したC57BLマウスに対し、被験化合物の0.5%MC懸濁液を3 mg/kgの用量で経口投与した。対照群には0.5%MC溶液のみを経口投与した。化合物投与前及び、投与2, 4, 6, 10, 24時間後に尾静脈より採血し、直ちに遠心分離を行うことにより血漿を分取した。得られた血漿をアッセイバッファー (25mM Tris-HCl, 140mM NaCl, 10mM KCl, pH7.9) にて希釈し (final 20倍希釈) 試験例1と同様に基質 (Glycyl-L-Proline 4-Methyl-Coumaryl-7-Amide、ペプチド研究所) を終濃度100 μMになるように添加し室温にて反応させた。酢酸を終濃度12.5%となるように添加して反応を停止させ、蛍光ブレートリーダーを用いて、励起波長360nm、測定波長460nmにおける蛍光強度を測定した。被験化合物投与前の血漿中DPPIV活性に対する被験化合物投与後の血漿中DPPIV活性の割合を計算し、血漿中DPPIV阻害率を算出し

## 3 1 4

た。また、DPPIV阻害率をプロットしたグラフ下の面積（AUC（0-24h））を算出し、被験化合物のin vivoにおけるDPPIV阻害活性の総合的な指標とした。その結果を表3に示す。

5 (表3)

被験化合物	被験化合物投与後の各時間(h)における阻害率(%)				AUC <sub>0-24h</sub> (%×h)
	2 h	4 h	6 h	24 h	
実施例64	17	17	22	47	1597
実施例39	37	60	79	87	533
実施例93	60	73	79	88	451
実施例94	43	69	76	86	543

(n=2~4)

試験例4ラットに経口投与したときの被験化合物の血清中濃度（実施例49の化合物）

- 10 実施例49の化合物を投与した血清は、液一液抽出法で処理した。すなわち、SDラット（雄、7週齢）に、実施例49の化合物を0.5%MC懸濁液にて10 mg/kg(5 mL/kg)で経口投与した。実施例49の化合物の血清中濃度は液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC/MS/MS）により測定した。すなわち、ラット血清0.1 mLに、内部標準溶液（0.5  $\mu$ g/mL）100  $\mu$ Lを添加してミキサーにて約10秒間攪拌した。これに標準緩衝液（pH 6.86、和光純薬）1mLおよび酢酸エチル3 mLを加えて、10分間垂直方向に振とう抽出後、遠心分離（3,000 r.p.m., 室温、10分間）した。有機層を分取後、窒素気流下40°Cで蒸発乾固した残渣にメタノール0.1 mLおよび水0.1 mLを加えて、ミキサーにて約10秒間攪拌して得られた溶液2  $\mu$ LをLC/MS/MSで測定した。
- 15 LC条件において、カラムはCadenza CD-C18(長さ50mm、直徑4.6mm、粒子径3  $\mu$ m)を用いた。溶離液は10 mM酢酸アンモニウム水溶液/メタノール（2:8）混液を用い、流速は0.2 mL/minとした。MS条件においては、装置にはTSQ7000 LC/MS/MS System (ThermoFinnigan)を使用し、イオン化法にはESIを用い、測定モードは正イオン、モニタリング法はSRM(Selective Reaction Monitoring)で測定した。経口投与後の各採血時点の平均血清中濃度を表4に示した。
- 20

## 315

ラットに経口投与したときの被験化合物の血清中濃度（実施例45または76の化合物）

- 実施例45または76の化合物を投与した血清は、固相抽出法で処理した。すなわち  
 5 SDラット（雄、7週齢）に、実施例45または76の化合物を0.5%MC懸濁液にて10 mg/kg(5 mL/kg)で、それぞれ経口投与した。投与後のラット血清の0.05 mLに、内部標準溶液(0.05  $\mu$ g/mL) 400  $\mu$ Lを添加した後、転倒混和した。その溶液100  $\mu$ Lを自動固相抽出装置にて、固相抽出、濃縮を行い、MS/MS測定器に導入することにより測定した。
- 10 自動固相抽出機はProspekt-2 (Spark) を用い、固相カートリッジはODSカートリッジを用いた。LC条件においては、分析カラムはMightysil RP-18 GP(長さ50 mm、直徑2.1 mm、粒子径3  $\mu$ m)を用い、溶離は10 mM酢酸アンモニウム水溶液/メタノール混液を用いたグラジェント法で実施した。MS条件においては、装置にAPI4000 LC/MS/MS System(Applied Biosystem)を使用し、イオン化法にはESIを用い、測定  
 15 モードは正イオン、モニタリング法はMRM (Multiple Reaction Monitoring)で測定した。経口投与後の各採血時点の平均血清中濃度を表4に示した。

(表4) ラットに経口投与したときの各被験化合物の血清中濃度

被験化合物	薬物の血漿中濃度：単位 (ng/mL)						
	15分	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	24時間
実施例 4 9	ND	ND	ND	ND	12.7	41.2	ND
実施例 4 5	10.5	30.9	37.4	55.3	149.0	264.0	88.3
実施例 7 6	17.2	69.9	99.9	123.0	208.0	224.0	32.9

ND:検出限界(10 ng/mL)以下。

20

試験例 5

ラットに静脈内投与したときの被験化合物の血清中濃度（実施例49の化合物）

SDラット（雄、7週齢）を用い、実施例49の化合物の水溶液（生理食塩水/0.1 N 塩酸水=9/1）を1 mg/kg(5 mL/kg)で尾静脈内に投与した。以下、試験例 4 における実施例49の化合物と同様な方法によって、実施例49の化合物の血清中での濃度を

## 316

測定した。静脈内投与後の各採血時点の平均血清中濃度を表5に示した。

ラットに静脈内投与したときの被験化合物の血清中濃度（実施例45または76の化合物）

5

SDラット（雄、7週齢）を用い、実施例45の化合物の水溶液（50%ポリエチレングリコール/0.1 N 塩酸水=9/1）または実施例76の化合物の水溶液（12%ポリエチレングリコール）を1 mg/kg(5 mL/kg)で、それぞれ尾静脈内に投与した。以下、試験例4における実施例45および76の化合物と同様な方法によって、実施例45および76の化合物の血清中での濃度を、それぞれ測定した。静脈内投与後の各採血時点の平均血清中濃度を表5に示した。

（表5） ラットに静脈内投与したときの各被験化合物の血清中濃度

被験化合物	薬物の血漿中濃度：単位（ng/mL）							
	5分	15分	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	24時間
実施例49	98.5	66.8	45.7	37.7	24.2	16.7	9.79	ND
実施例45	41.2	27.1	27.0	28.0	36.7	29.9	32.3	9.85
実施例76	59.2	39.9	30.5	36.5	32.3	23.9	29.7	2.96

ND:検出限界(10 ng/mL)以下。

15

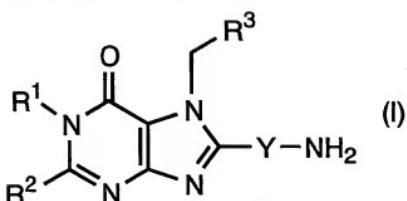
産業上の利用可能性

本発明によってDPP-I V阻害活性を有し、安全性、毒性等で改善された化合物を提供することができる。

本発明化合物は、前糖尿病状態における食後高血糖の抑制、非インスリン依存性糖尿病の治療、関節炎や関節リュウマチなど自己免疫性疾患の治療、腸管粘膜疾患の治療、成長促進、移植臓器片の拒絶反応抑制、肥満治療、摂食障害の治療、HIV感染の治療、癌転移の抑制、前立腺肥大症の治療、歯根膜炎の治療、および骨粗鬆症の治療に有用である。

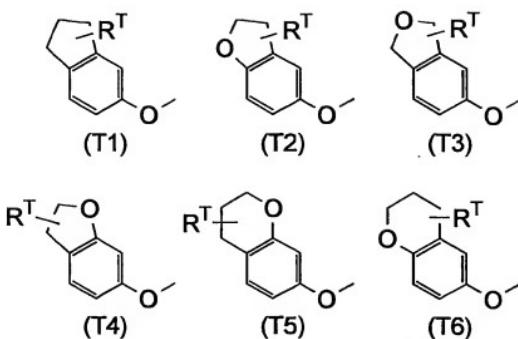
## 請求の範囲

## 1. 式 (I)



5 [式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

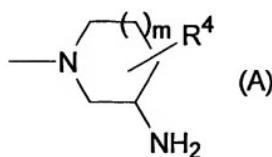
10 R<sup>2</sup>は、水素原子、ハログン原子、シアノ基、ホルミル基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルフィニル基、置換されてもよいアリールスルホニル基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシ基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、または置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基を表すか、または下記式（T 1）～（T 6）で表される基：



(式中、R<sup>T</sup>は、存在しないか、1つまたは複数存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキカルボニル基、飽和ヘテロ環基オキカルボニル基もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つのR<sup>T</sup>が一緒になってメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンもしくはブテニレンを表し、環を構成する1つまたは2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)を表し；

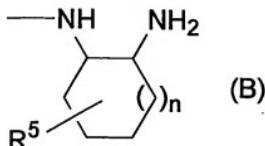
R<sup>3</sup>は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいビニル基、置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

—Y—NH<sub>2</sub>は、下記式(A)で表される基、または下記式(B)で表される基を表す。



(式中、mは0、1、または2を表し、R<sup>4</sup>は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されて

もよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つのR<sup>4</sup>が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)、

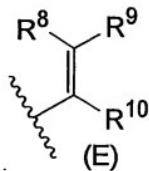
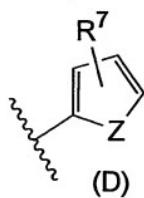
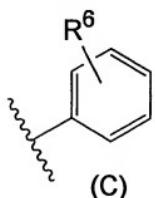


5

(式中、nは0、1、または2を表し、R<sup>5</sup>は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つのR<sup>5</sup>が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)】で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

2. -Y-NH<sub>2</sub>が式(A)で表される基であり、mが1もしくは2であるか、または、-Y-NH<sub>2</sub>が式(B)で表される基であり、nが1もしくは2である、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

3. R<sup>3</sup>が下記式(C)、(D)または(E)のいずれかの基である、請求項1～2のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。



(式中、Zは、酸素原子、-S(O)<sub>p</sub>-、または-N(R<sup>11</sup>)-を表し、R<sup>6</sup>は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、ホルミル基、カルボキシ基、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表すか、または2つのR<sup>6</sup>が一緒になってC<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基を表し、

R<sup>7</sup>は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、またはハロアルコキシ基を表し、

R<sup>8</sup>はメチル、エチル、塩素原子、または臭素原子を表し、

R<sup>9</sup>は水素原子、メチル、エチル、塩素原子、または臭素原子を表し、

R<sup>10</sup>は水素原子、メチルまたはエチルを表し、

pは0、1または2を表し、

R<sup>11</sup>は水素原子またはアルキル基を表す。)

4. R<sup>3</sup>が式(C)もしくは式(B)である、請求項3記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

5. R<sup>3</sup>が式(C)であり、R<sup>6</sup>が、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、ハロアルキルカルボニル基、またはシクロアルキルカルボニル基である、請求項4記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

6. R<sup>3</sup>が式(C)であり、R<sup>6</sup>が1つ存在し、ハロゲン原子である、請求項4記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

7. R<sup>3</sup>が2-クロロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、2-メチル-5-フルオロフェニル、2-メトキシ-5-フルオロフェニル、または2-シアノ-5-フルオロフェニルである、請求項4記載の化合物もしくはそのプロドラッ

## 321

グ、またはそれらの薬学上許容される塩。

8.  $R^1$ が水素原子、炭素原子数1から3の置換されていてもよいアルキル基、または、置換されてもよいアリール基であり、当該置換されてもよいアルキル基の置換基がフッ素原子、置換されてもよいアロイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基および置換されてもよいアリールオキシ基から選ばれる、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

9.  $R^1$ が式： $-R\ a - R\ b - R\ c$ で表される基である、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。ここで、

$R\ a$ はアルキレン鎖を、

$R\ b$ は単結合またはカルボニル基を、

$R\ c$ は置換されてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいアリールオキシ基を表す。

10.  $R^1$ が水素原子、メチル、またはエチルである、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

11.  $R^1$ がメチルである、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

20 12.  $R^2$ が水素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアロイル基、または置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、または置換されてもよいアルキルカルボニル基である、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

13.  $R^2$ がシアノ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、または置換されてもよいアリールオキシ基である、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

30 14.  $R^2$ が置換アリールオキシ基である、請求項1-3記載の化合物もしくはその

プロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

15.  $R^2$ が置換ヘテロアリールオキシ基である、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

16.  $R^2$ が式(T1)～(T6)で表される基である、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

17.  $R^2$ が、式： $-O-Tx-O-Ty$  (式中、Oは酸素原子を表し、Txはフェニレン基、ピリジンジイル基、ピリミジンジイル基、またはチオフェンジイル基を表し、Tyは置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルキルアルキル基、または置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表す。) で表される基である、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

18. Txがフェニレン基である、請求項17記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

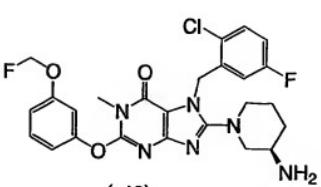
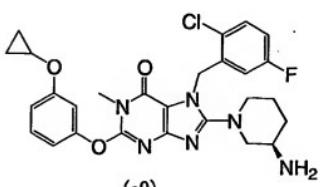
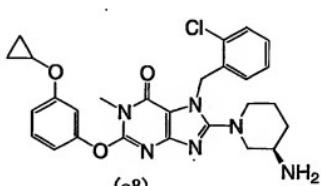
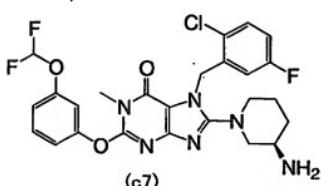
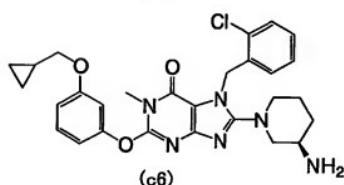
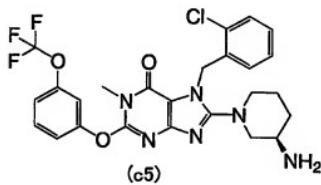
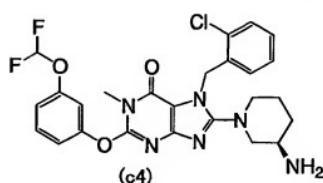
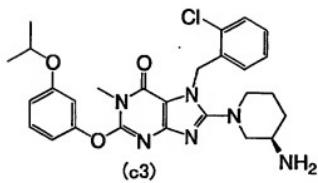
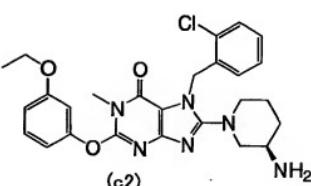
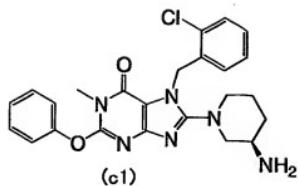
19. Txがm-フェニレンである、請求項18記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

20. Tyが、置換アルキル基、置換シクロアルキル基、または置換されてもよいシクロアルキルアルキル基である、請求項19記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

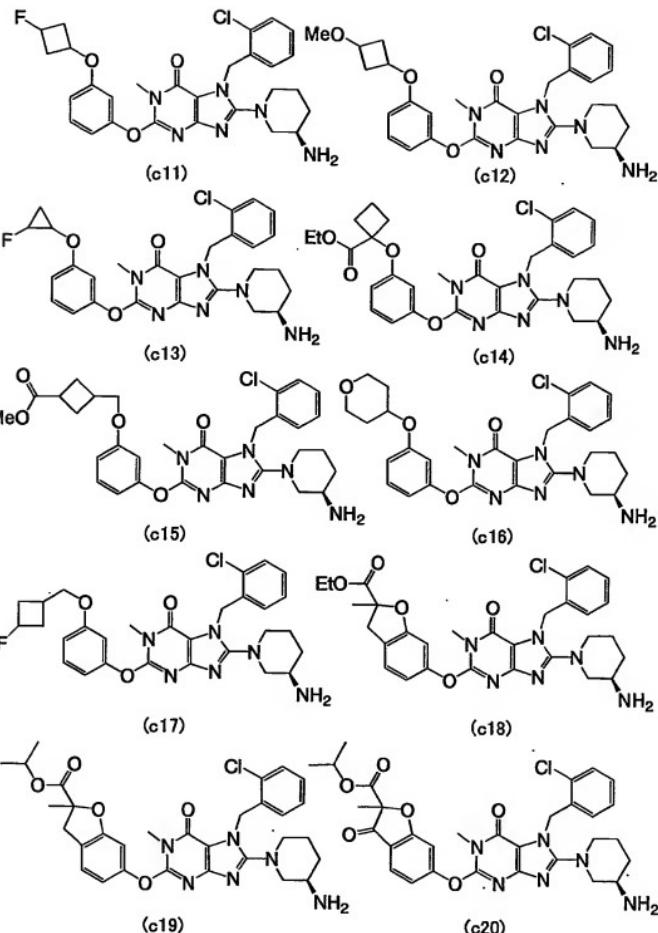
21. Tyで表される基の置換基が、ハロゲン原子、カルボキシ基、またはアルコキシカルボニル基である、請求項20記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

22. 式(I)で表される化合物が、下記式(c1)～(c36)：

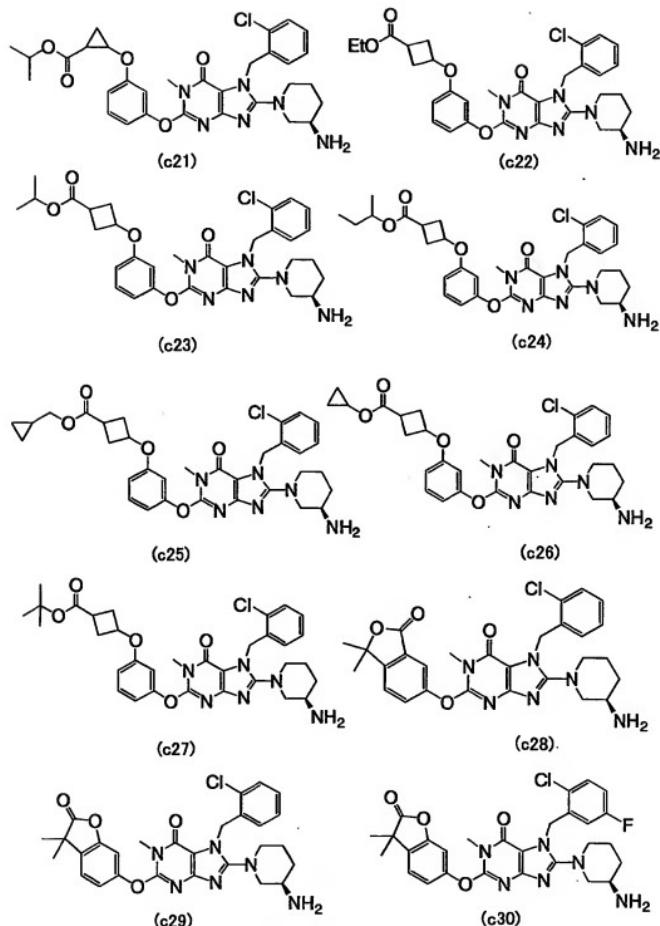
3 2 3



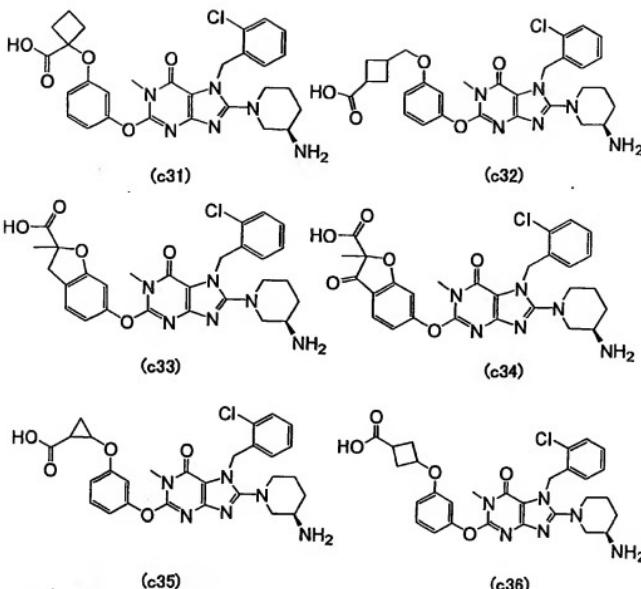
3 2 4



3 25



326



である、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

23. 請求項1～22のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

5 24. 請求項1～22のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有するジベプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤。

10 25. 請求項1～22のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する糖尿病治療剤。

26. ジベプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤製造のための、請求項1～22のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用。

27. 糖尿病治療剤の製造のための、請求項1～22のいずれか一項に記載の化合

## 327

物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用。

28. 治療を必要とする患者に、請求項1～22のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の有効量を投与することからなる、糖尿病の治疗方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP2004/006104

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl<sup>7</sup> C07D, 473/30, 473/18, 473/06, 473/04, 473/22, A61K31/52,  
31/5377, A61P43/00, 29/00, 19/02, 37/06, 1/00, 3/04, 31/18,  
35/04, 13/08, 19/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D, 473/30, 473/18, 473/06, 473/04, 473/22, A61K31/52,  
31/5377, A61P43/00, 29/00, 19/02, 37/06, 1/00, 3/04, 31/18,  
35/04, 13/08, 19/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 04/018469 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G.M.B.H. & CO.K.G.), 04 March, 2004 (04.03.04), Full text & DE 10238477 A1 & US 2004/122228 A1	1-27
P, X	WO 03/104229 A1 (Eisai Co., Ltd.), 18 December, 2003 (18.12.03), Full text & US 2004/116328 A1	1-27
A	WO 03/024965 A2 (NOVO NORDISK A/S), 27 March, 2003 (27.03.03), & US 2003/199528 A1	1-27

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"C" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
30 June, 2004 (30.06.04)

Date of mailing of the international search report  
20 July, 2004 (20.07.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP2004/006104

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/004496 A1 (NOVO NORDISK A/S), 16 January, 2003 (16.01.03), & EP 1404675 A1 & US 2003/105077 A1	1-27

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP2004/006104

## Box No. II

Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 28  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 28 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III

Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類( IPC ))
Int. C17 C07D, 473/30, 473/18, 473/06, 473/04, 473/22, A61K31/52, 31/5377, A61P43/00, 29/00, 19/02, 37/06, 1/00, 3/04, 31/18, 35/04, 13/08, 19/10

B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料(国際特許分類( IPC ))
Int. C17 C07D, 473/30, 473/18, 473/06, 473/04, 473/22, A61K31/52, 31/5377, A61P43/00, 29/00, 19/02, 37/06, 1/00, 3/04, 31/18, 35/04, 13/08, 19/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリーコード	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	WO 04/018469 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G.M.B.H & CO.K.G.) 2004.03.04 全文参照 & DE 10238477 A1 & US 2004/122228 A1	1 - 2 7
P X	WO 03/104229 A1 (エーザイ株式会社) 2003.12.18 全文参照 & US 2004/116328 A1	1 - 2 7

C欄の続きにも文献が列挙されている。  パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリーコード	の日の後に公表された文献
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」国際出願又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために利用するもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由付)	「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張となる出願	

国際調査を完了した日 30.06.2004	国際調査報告の発送日 20.7.2004
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 中木 亜希 電話番号 03-3581-1101 内線 3492 4P 9282

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/006104

C(続き)引用文獻の カタゴリー*	関連すると認められる文獻 引用文獻名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 03/024965 A2 (NOVO NORDISK A/S) 2003.03.27 & US 2003/199528 A1	1-27
A	WO 03/004496 A1 (NOVO NORDISK A/S) 2003.01.16 & EP 1404675 A1 & US 2003/105077 A1	1-27

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 28 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 28 は、治療による人体の処置方法に関するものである。
  
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
  
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
  
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



[bar code]

(43) International Publication Date:  
November 11, 2004 (11.11.2004)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2004/096806 A1

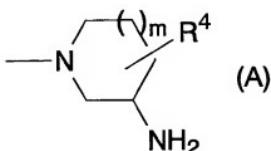
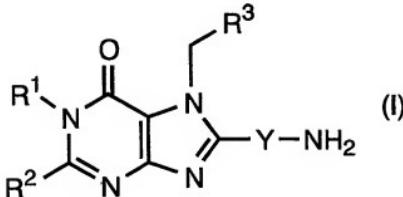
- (51) International Patent Classification<sup>7</sup>: C07D 473/30, 473/18, 473/06, 473/04, 473/22, A61K 31/52, 31/5377, A61P 43/00, 29/00, 19/02, 37/06, 1/00, 3/04, 31/18, 35/04, 13/08, 19/10
- (21) International Application No.: PCT/JP2004/006104
- (22) International Filing Date: April 27, 2004 (27.04.2004)
- (25) Filing Language: Japanese
- (26) Publication Language: Japanese
- (30) Priority Data:  
Patent Application No. 2003-125715  
April 30, 2003 (30.04.2003) JP  
Patent Application No. 2003-352423  
October 10, 2003 (10.10.2003) JP
- (71) Applicant (All except US): SUMITOMO PHARMACEUTICAL CO., LTD. [JP/JP]; 2-2-8 Doshio-machi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5418510
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): NAKAHIRA, Hiroyuki
- (74) [JP/JP]; c/o Sumitomo Pharmaceutical Co. Ltd., 3-1-98 Kasugadenka, Konohana-ku, Osaka-shi, Osaka 5540022 (JP); HOCHIGAI, Hitoshi [JP/JP]; c/o Sumitomo Pharmaceutical Co. Ltd., 3-1-98 Kasugadenka, Konohana-ku, Osaka-shi, Osaka 5540022 (JP)
- (74) Agent: ISOBE, Yutaka; c/o Sumitomo Pharmaceutical Co. Ltd., Intellectual Property Division, 3-1-98 Kasugadenka, Konohana-ku, Osaka-shi, Osaka 5540022 (JP)
- (81) Designated countries: (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- (84) Designated states (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ,

[see continuation sheet]

(54) [original English:] Title: FUSED IMIDAZOLE DERIVATIVE

(54) Title: FUSED IMIDAZOLE DERIVATIVE

[bar code]



(57) [original English:] Abstract: A compound represented by the following formula (I), a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of either. The compound has high DPP-IV inhibitory activity and has been improved in safety, toxicity, etc. (I) [In the formula, R<sup>1</sup> represents hydrogen, optionally substituted alkyl, etc.; R<sup>2</sup> represents hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, etc.; R<sup>3</sup> represents hydrogen, optionally substituted aryl, etc.; and -Y-NH<sub>2</sub> represents, e.g., a group represented by the formula (A) (wherein m is 0, 1, or 2; and R<sup>4</sup> is absent or one or two R<sup>4</sup>'s are present, the R<sup>4</sup>'s each independently representing optionally substituted alkyl, etc.).]

WO 2004/096806 A1

[see continuation sheet]

TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europe (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

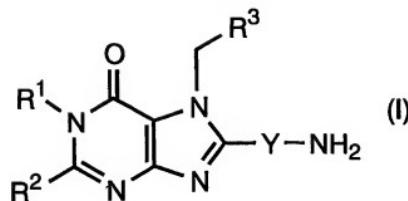
**Published**

— With International Search Report.

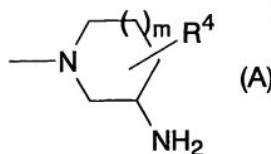
*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

**(57) Abstract:**

To provide compounds represented by the following Formula (I), prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts of either, in the form of safer, less toxic compounds having high DPP-IV-inhibiting activity.



[Where R<sup>1</sup> is a hydrogen atom, an optionally substituted alkyl group, or the like. R<sup>2</sup> is a hydrogen atom, an optionally substituted alkyl group, an optionally substituted aryl group, or the like. R<sup>3</sup> is a hydrogen atom, and optionally substituted aryl group, or the like. -Y-NH<sub>2</sub> represents groups represented by Formula (A)]



(where m is 0, 1, or 2, and R<sup>4</sup> may be absent or present in a number of 1 or 2, each independently an optionally substituted alkyl group, etc.).]

## SPECIFICATION

### FUSED IMIDAZOLE DERIVATIVE

#### TECHNICAL FIELD

The present invention relates to novel fused imidazoles that are useful as pharmaceuticals, and in particular to novel fused imidazoles that are effective as dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitors, as well as to therapeutic agents for diabetes in which an active ingredient is a novel fused imidazole that is effective as a dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitor.

#### PRIOR ART

DPP-IV, a serine protease occurring widely throughout the body, is a type of dipeptidyl aminopeptidase that cleaves N-terminal dipeptides through hydrolysis, and is also known as prolyl endopeptidase because of its particularly potent action on peptides in which the second amino acid from the N terminal is proline. Various biologically derived peptides involved in the endocrine system, neuroendocrine system, and immune functions are known substrates of DPP-IV. A number of physiologically active peptides serve as substrates of DPP-IV, such as the pancreatic polypeptide family, including pancreatic polypeptides (PP) and neuropeptide Y (NPY), and the glucagon/VIP family, including vasoactive intestinal polypeptides (VIP), glucagon-like peptide-1 (GLP-1), glucose-dependent insulinotropic polypeptides (GIP) and growth hormone-releasing factors (GRF), as well as the chemokine family, and they are known to undergo the effects of activation/inactivation, metabolic stimulation, and the like (J. Langner and S. Ansorge, Ed., "Cellular Peptidases in Immune Functions and Disease: 2," Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol. 477).

DPP-IV cleaves two amino acids (His-Ala) from the N-terminal of GLP-1. Although the cleaved peptide binds weakly to GLP-1 receptors, it is known to act as an antagonist, with no action in activating the receptors (L.B. Knudsen, et al, European Journal of Pharmacology, Vol. 318, pp. 429-435, 1996). GLP-1 is known to be metabolized very

rapidly in blood by DPP-IV, and the inhibition of DPP-IV is expected to result in higher concentrations of active GLP-1 in blood (T.J. Kieffer, et al, Endocrinology, Vol. 136, pp. 3585-3596, 1995). GLP-1 is a peptide that is intestinally secreted as a result of sugar intake, and is a major factor involved in glucose-induced insulin secretion in the pancreas. GLP-1 is also known to augment insulin synthesis in pancreatic  $\beta$ -cells as well as  $\beta$ -cell growth. It is also known that GLP-1 receptors are expressed in the gastrointestinal tract, liver, muscles, adipose tissues, and the like. In these tissues, GLP-1 is also known to have action on gastrointestinal activity, gastric acid secretion, glycogen synthesis and degradation, insulin-dependent glucose uptake, and the like. Increases in blood GLP-1 concentration as a result of DPP-IV inhibition can therefore be expected to stimulate blood glucose-dependent insulin secretion, improve pancreatic function, improve postprandial hyperglycemia, improve abnormal glucose tolerance, improve insulin resistance, and so forth, which should be effective in the treatment of type II diabetes (non-insulin-dependent diabetes) (R.A. Pederson, et al, Diabetes, Vol. 47, pp. 1253-1258, 1998).

Various DPP-IV inhibitors have been reported, such as the xanthine derivatives with piperazine rings, etc., reported to be effective DPP-IV inhibitors in WO 02/02560. Xanthine derivatives with piperidine rings, etc., have been reported as being effective DPP-IV inhibitors in WO 02/068420 and WO 03/004496. Xanthine derivatives with 2-amino cyclohexylamino groups have been reported as effective DP-IV inhibitors in WO 03/024965. Xanthine derivatives have been reported as effective phosphodiesterase V inhibitors in WO 02/024698.

#### SUMMARY OF THE INVENTION

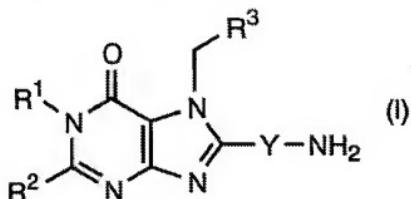
An object of the present invention is to provide novel compounds having better DPP-IV-inhibiting activity.

As a result of extensive research to address the above object, the inventors perfected the present invention upon discovering that the following compounds, prodrugs thereof,

or pharmaceutically acceptable salts thereof (also collectively referred to below as compounds of the invention, as needed) had better DPP-IV-inhibiting action.

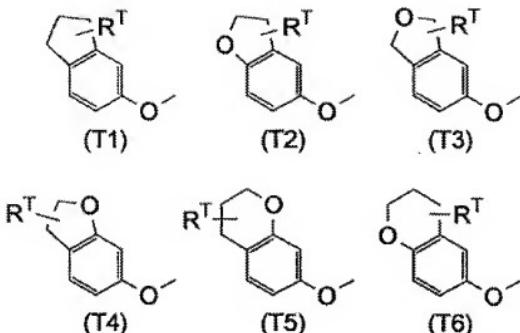
That is, the present invention relates to:

[1] Compounds represented by Formula (I), prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof.



[Where  $\text{R}^1$  is a hydrogen atom, an optionally substituted alkyl group, an optionally substituted cycloalkyl group, an optionally substituted aryl group, or an optionally substituted heteroaryl group;

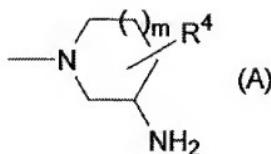
$\text{R}^2$  is a hydrogen atom, a halogen atom, a cyano group, a formyl group, an optionally substituted alkyl group, an optionally substituted cycloalkyl group, an optionally substituted alkenyl group, an optionally substituted amino group, an optionally substituted carbamoyl group, a carboxyl group, an optionally substituted alkoxy group, an optionally substituted alkoxy carbonyl group, an optionally substituted aryl group, an optionally substituted aryloxy group, an optionally substituted aryloxycarbonyl group, an optionally substituted aryl group, an optionally substituted aralkyl group, an optionally substituted aralkyloxy group, an optionally substituted aroyl group, an optionally substituted arylthio group, an optionally substituted arylsulfinyl group, an optionally substituted arylsulfonyl group, an optionally substituted alkylthio group, an optionally substituted alkylsulfinyl group, an optionally substituted alkylsulfonyl group, an optionally substituted heteroaryl group, an optionally substituted heteroarylkyl group, an optionally substituted heteroarylcarbonyl group, an optionally substituted heteroaryloxy group, an optionally substituted alkylcarbonyl group, or an optionally substituted nitrogen-bearing saturated heterocyclic group, or a group represented by (T1) through (T6) below:



(where R<sup>T</sup> may be absent or present in a number of 1 or more, each independently being a halogen atom, a hydroxyl group, an oxo group, an optionally substituted alkoxy group, an optionally substituted alkyl group, a carboxy group, an optionally substituted alkoxy carbonyl group, a saturated heterocyclic group, an oxycarbonyl group, or an optionally substituted carbamoyl group, or two R<sup>T</sup> groups together may represent methylene, ethylene, trimethylene, tetramethylene, or butenylene, and may be bonded to 1 or 2 ring-forming carbon atoms to form a new ring);

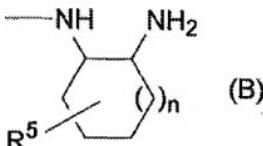
$R^3$  is a hydrogen atom, an optionally substituted alkyl group, an optionally substituted cycloalkyl group, an optionally substituted aryl group, an optionally substituted vinyl group, an optionally substituted nitrogen-bearing saturated heterocyclic group, or an optionally substituted heteroaryl group; and

-Y-NH<sub>2</sub> is a group represented by the following Formula (A) or a group represented by the following Formula (B).



(where m is 0, 1 or 2, and R<sup>4</sup> may be absent or present in a number of 1 or 2, each independently a halogen atom, a hydroxyl group, an oxo group, an optionally substituted alkoxy group, an optionally substituted alkyl group, an optionally substituted aryl group, an optionally substituted aralkyl group, an optionally substituted amino group, a carboxyl

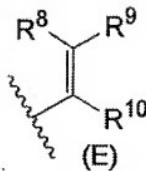
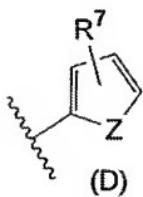
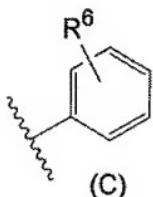
group, an optionally substituted alkoxy carbonyl group, or an optionally substituted carbamoyl group, or two R<sup>4</sup> groups together may represent methylene or ethylene, and may be bonded to two ring-forming carbon atoms to form a new ring),



(where n is 0, 1 or 2, and R<sup>5</sup> may be absent or present in a number of 1 or 2, each independently a halogen atom, a hydroxyl group, an oxo group, an optionally substituted alkoxy group, an optionally substituted alkyl group, an optionally substituted aryl group, an optionally substituted aralkyl group, an optionally substituted amino group, a carboxyl group, an optionally substituted alkoxy carbonyl group, or an optionally substituted carbamoyl group, or two R<sup>5</sup> groups together may represent methylene or ethylene, and may be bonded to two ring-forming carbon atoms to form a new ring).]

[2] Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to [1], wherein -Y-NH<sub>2</sub> is a group represented by Formula (A), and m is 1 or 2, or -Y-NH<sub>2</sub> is a group represented by Formula (B), and n is 1 or 2.

[3] Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to [1] or [2], wherein R<sup>3</sup> is any of the groups of Formulas (C), (D), or (E) below.



(where Z is an oxygen atom, -S(O)p-, or -N(R<sup>11</sup>)-,

$R^6$  may be absent or present in a number of 1 or 2, each independently a halogen atom, a hydroxyl group, a formyl group, a carboxy group, a cyano group, an alkylthio group, an alkylsulfinyl group, an alkylsulfonyl group, an alkyl group, a haloalkyl group, a cycloalkyl group, an alkoxy group, a haloalkoxy group, an optionally substituted amino group, an optionally substituted carbamoyl group, an alkoxy carbonyl group, an optionally substituted alkylcarbonyl group, a cycloalkylcarbonyl group, an optionally substituted aryl group, or an optionally substituted heteroaryl group, or two  $R^6$  groups together may represent a  $C_1$  to  $C_3$  alkylenedioxy group,

$R^7$  may be absent or present in a number of 1 or 2, each independently a halogen atom, a cyano group, an alkyl group, a haloalkyl group, a cycloalkyl group, an alkoxy group, or a haloalkoxy group,

$R^8$  is methyl, ethyl, a chlorine atom, or a bromine atom,

$R^9$  is a hydrogen atom, methyl, ethyl, a chlorine atom, or a bromine atom,

$R^{10}$  is a hydrogen atom, methyl, or ethyl,

$p$  is 0, 1 or 2, and

$R^{11}$  is a hydrogen atom or an alkyl group.)

[4] Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to [3], wherein  $R^3$  is Formula (C) or Formula (E).

[5] Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to [4], wherein  $R^3$  is Formula (C), and  $R^6$  may be absent or present in a number of 1 or 2, each independently a halogen atom, a cyano group, an alkylthio group, an alkylsulfonyl group, a  $C_1$  to  $C_3$  alkylenedioxy group, an alkyl group, a haloalkyl group, a cycloalkyl group, an alkoxy group, a haloalkoxy group, an alkoxy carbonyl group, an alkylcarbonyl group, a haloalkylcarbonyl group, or a cycloalkylcarbonyl group.

[6] Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to [4], wherein  $R^3$  is Formula (C), and  $R^6$  is one halogen atom.

[7] Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to [4], wherein  $R^3$  is 2-chlorophenyl, 2-chloro-5-fluorophenyl, 2-methyl-5-fluorophenyl, 2-methoxy-5-fluorophenyl, or 2-cyano-5-fluorophenyl.

[8] Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [7], wherein R<sup>1</sup> is a hydrogen atom, a C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> optionally substituted alkyl group, or an optionally substituted aryl group, and the substituents for the optionally substituted alkyl groups are selected from a fluorine atom, optionally substituted aroyl groups, a carboxyl group, optionally substituted alkoxy carbonyl groups, optionally substituted aryl groups, and optionally substituted aryloxy groups.

[9] Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [7], wherein R<sup>1</sup> is a group represented by the formula –Ra-Rb-Rc. Where,

Ra is an alkylene chain,

Rb is a single bond or a carbonyl group, and

Rc is an optionally substituted alkyl group, an optionally substituted alkoxy group, an optionally substituted aryl group, or an optionally substituted aryloxy group.

[10] Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [7], wherein R<sup>1</sup> is a hydrogen atom, methyl, or ethyl.

[11] Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [7], wherein R<sup>1</sup> is methyl.

[12] Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [11], wherein R<sup>2</sup> is a hydrogen atom, a cyano group, an optionally substituted alkyl, a carboxy group, an optionally substituted alkoxy group, an optionally substituted alkoxy carbonyl group, an optionally substituted aryl group, an optionally substituted aryloxy group, and optionally substituted aryloxycarbonyl group, an optionally substituted aralkyl group, an optionally substituted aralkyloxy group, an optionally substituted aryl group, or an optionally substituted alkyl carbonyl group.

[13] Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [11], wherein R<sup>2</sup> is a cyano group, an optionally substituted alkoxy carbonyl group, or an optionally substituted aryloxy group.

[14] Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to [13], wherein R<sup>2</sup> is a substituted aryloxy group.

[15] Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [11], wherein R<sup>2</sup> is a substituted heteroaryloxy group.

[16] Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [11], wherein R<sup>2</sup> is a group represented by (T1) through (T6).

[17] Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [11], wherein R<sup>2</sup> is a group represented by the formula -O-Tx-O-Ty (where O is an oxygen atom, Tx is a phenylene group, a pyridinediyl group, a pyrimidinediyl group, or a thiophenediyl group, and Ty is an optionally substituted alkyl group, an optionally substituted alkenyl group, an optionally substituted cycloalkyl group, an optionally substituted cycloalkylalkyl group, or an optionally substituted saturated heterocyclic group).

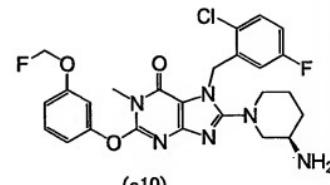
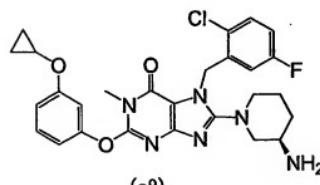
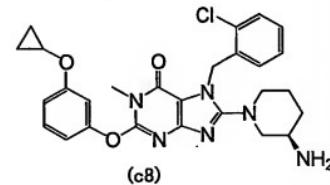
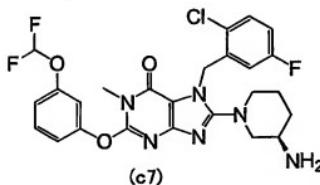
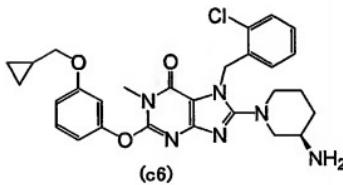
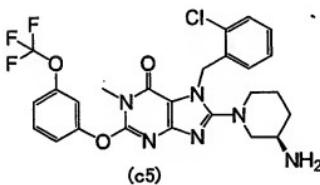
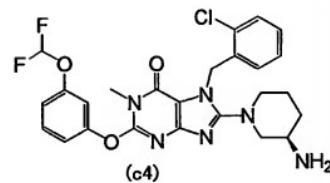
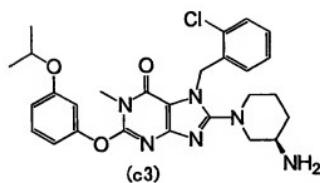
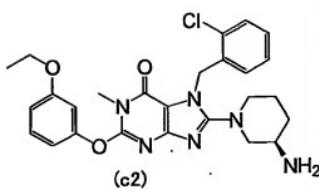
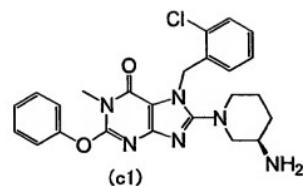
[18] Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to [17], wherein Tx is a phenylene group.

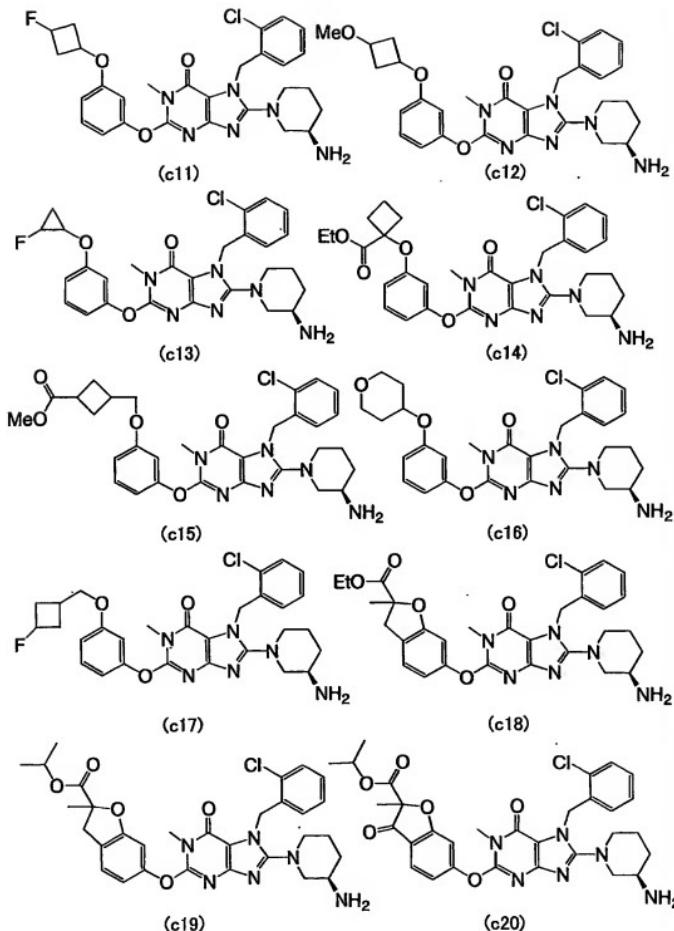
[19] Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to [18], wherein Tx is m-phenylene.

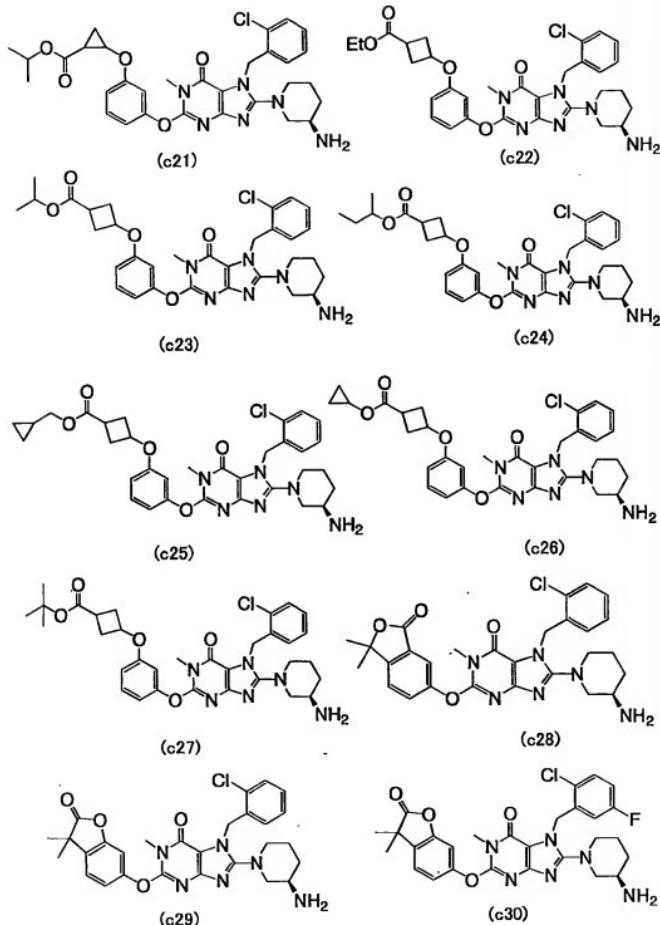
[20] Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to [19], wherein Ty is a substituted alkyl group, a substituted cycloalkyl group, or an optionally substituted cycloalkylalkyl group.

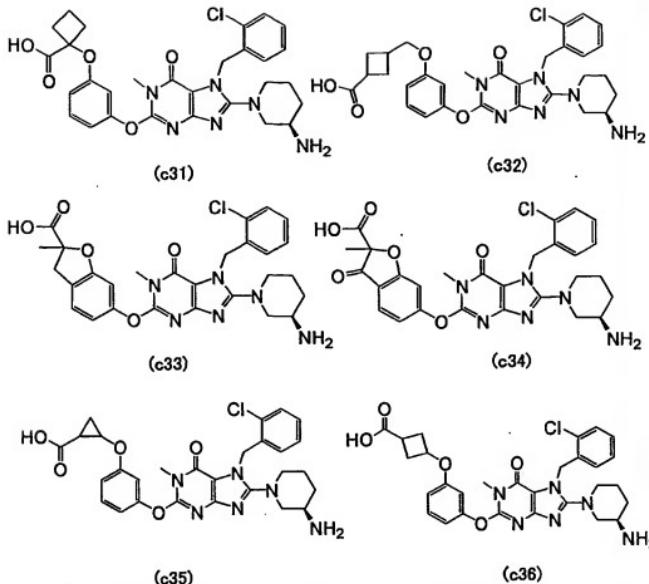
[21] Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to [20], wherein the substituents for groups represented by Ty are halogen atoms, carboxy groups, or alkoxy carbonyl groups.

[22] Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof









according to [1], wherein compounds represented by Formula (I) are the following Formulas (c1) through (c36):

[23] Pharmaceuticals comprising as an active ingredient a compound, prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt thereof according to any of [1] through [22].

[24] Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors comprising as an active ingredient a compound, prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt thereof according to any of [1] through [22].

[25] Therapeutic agents for diabetes comprising as an active ingredient a compound, prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt thereof according to any of [1] through [22].

[26] Uses of compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [22] to produce dipeptidyl peptidase-IV inhibitors.

[27] Uses of compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof

according to any of [1] through [22] to produce therapeutic agents for diabetes.

[28] Methods for treating diabetes, comprising the administration of effective amounts of compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [22] to patients requiring treatment.

The compounds of the present invention have better DPP-IV-inhibiting activity and are useful as agents for treatment diabetes. The compounds of [16] and [17] in particular have better oral absorption.

#### **BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION**

The present invention is described in further detail below.

In the present Specification, the number of substituents for each group defined as "optionally substituted" or "substituted" is one or more, and is not particularly limited so long as substitution is possible.

When there is a plurality of R<sup>T</sup>, or a plurality of substituents, the plurality is 2 or more, and is preferably 2, 3, 4, or 5. Even more preferable are 2 or 3.

Unless otherwise specified, the term "lower" for the alkyl moieties of "lower alkyl groups," "lower alkoxy groups," and "lower alkylcarbonyls" means alkyl groups, alkoxy groups, or the like having 1 to 6 carbons.

Examples of alkyl groups for the "optionally substituted alkyl groups" of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> include linear or branched lower alkyl groups, etc. Specific examples include linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl groups, etc. More specific examples include methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, or hexyl, etc.

Examples of substituents for the "optionally substituted alkyl groups" of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> include (1) halogen atoms, (2) optionally substituted nitrogen-bearing heteroaryl groups, (3) optionally substituted aroyl groups, (4) optionally substituted arylaminocarbonyl groups, (5) optionally substituted nitrogen-bearing heteroarylcarbonyl groups, (6) optionally substituted nitrogen-bearing heteroarylaminocarbonyl groups, (7) carboxy groups, (8) optionally substituted alkoxy carbonyl groups, (9) optionally substituted

carbamoyl groups, (10) optionally substituted cycloalkyl groups, (11) optionally substituted aryl groups, (12) optionally substituted aryloxy groups, (13) optionally substituted arylsulfonyl groups,(14) alkylsulfonyl groups, (15) optionally substituted aralkylsulfonyl groups, (16) hydroxyl groups, or (17) optionally substituted alkoxy groups.

- (1) Examples of halogen atoms include fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms.
- (2) Examples of nitrogen-bearing heteroaryls for “optionally substituted nitrogen-bearing heteroaryl groups” include groups of 5- to 10-member rings with 1 to 2 nitrogen atoms. Specific examples include pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolyl, isoquinolyl, triazolyl, triazinyl, tetrazolyl, indolyl, and imidazo[1,2-a]pyridyl.

Examples of substituents for “optionally substituted nitrogen-bearing heteroaryl groups” include:

- (a) hydroxyl groups,
- (b) halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms),
- (c) alkyl groups (such as linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl groups, and more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, or hexyl),
- (d) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- or alkoxy group- (such as lower alkoxy group, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted alkyl groups (examples of alkyl moieties include linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, more specifically, methyl,

- ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl; specifically, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, perfluoroethyl, or methoxyethyl),
- (e) alkoxy groups (such as lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, and butoxy),
- (f) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- or alkoxy group- (such as lower alkoxy group, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted alkoxy groups (examples of alkoxy moieties include lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy; specifically, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, methoxymethoxy, ethoxymethoxy, methoxyethoxy, ethoxyethoxy, methoxypropoxy, or ethoxypropoxy),
- (g) cyano groups,
- (h) carboxy groups,
- (i) alkoxy carbonyl groups (such as C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group- (such as methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted carbonyl groups; specifically, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl),
- (j) optionally alkyl group- (such as methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl)-substituted carbamoyl groups (specifically, carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, or diethylcarbamoyl),
- (k) aryl groups (such as phenyl, 1-naphthyl, or 2-naphthyl), or
- (l) amino groups.
- (3) Examples of aroyl groups for “optionally substituted aroyl groups” include C<sub>11</sub> or

lower arylcarbonyl groups, and more specifically benzoyl or naphthoyl.

Examples of substituents for “optionally substituted aroyl groups” include:

- (a) hydroxyl groups,
- (b) halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms),
- (c) alkyl groups (such as linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl groups, and more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, or hexyl),
- (d) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- or alkoxy group- (such as lower alkoxy group, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted alkyl groups (examples of alkyl moieties include linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl; specifically, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, perfluoroethyl, or methoxyethyl),
- (e) alkoxy groups (such as lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, and butoxy),
- (f) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- or alkoxy group- (such as lower alkoxy group, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted alkoxy groups (examples of alkoxy moieties include lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more

specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy; specifically, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, methoxymethoxy, ethoxymethoxy, methoxyethoxy, ethoxyethoxy, methoxypropoxy, or ethoxypropoxy),

(g) cyano groups,

(h) carboxy groups,

(i) alkoxy carbonyl groups (such as C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group- (such as methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted carbonyl groups; specifically, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl),

(j) optionally alkyl group- (such as methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl)-substituted carbamoyl groups (specifically, carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, or diethylcarbamoyl),

(k) alkylsulfonyl groups (such as methylsulfonyl),

(l) methylenedioxy,

(m) ethylenedioxy,

(n) nitrogen-bearing saturated heterocyclic groups (such as pyrrolidinyl, piperidinyl, or morpholinyl),

(o) cycloalkyloxy group- (such as lower cycloalkyloxy group, specifically C<sub>3</sub> to C<sub>10</sub> cycloalkyloxy group, more specifically cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cycloheptyloxy, adamantlyloxy, or norbornyloxy)-substituted alkoxy groups (such as lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy; specifically, cyclopropyloxymethoxy, cyclobutyloxymethoxy, or cyclopropyloxyethoxy),

(p) cycloalkyloxy groups (such as lower cycloalkyloxy groups, specifically C<sub>3</sub> to C<sub>10</sub> cycloalkyloxy groups, more specifically cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy,

cyclohexyloxy, cycloheptyloxy, adamantlyloxy, or norbornyloxy), or

(q) amino groups.

(4) Examples of aryl groups for “optionally substituted arylaminocarbonyl groups” include phenyl, 1-naphthyl, or 2-naphthyl.

Examples of substituents for “optionally substituted arylaminocarbonyl groups” include those given as examples of substituents for “optionally substituted aroyl groups” in (3).

(5) Examples of nitrogen-bearing heteroaryls for “optionally substituted nitrogen-bearing heteroaryl groups” include those given as examples of nitrogen-bearing heteroaryls in (2) “optionally substituted nitrogen-bearing heteroaryls.”

Examples of substituents for “optionally substituted nitrogen-bearing heteroarylcarbonyl groups” include those given as examples of substituents for “optionally substituted nitrogen-bearing heteroaryls” in (2).

(6) Examples of nitrogen-bearing heteroaryls for “optionally substituted nitrogen-bearing heteroarylaminocarbonyl groups” include those given as examples of nitrogen-bearing heteroaryls in (2) “optionally substituted nitrogen-bearing heteroaryls.”

Examples of substituents for “optionally substituted nitrogen-bearing heteroarylaminocarbonyl groups” include those given as examples of substituents for “optionally substituted nitrogen-bearing heteroaryls” in (2).

(8) Examples of alkoxy carbonyl groups for “optionally substituted alkoxy carbonyl groups” include C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group- (such as methoxy, ethoxy, propoxy, 2-propoxy, butoxy, and tert-butoxy)-substituted carbonyl groups, specifically, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, 2-propoxycarbonyl, or tert-butoxycarbonyl.

Examples of substituents for “optionally substituted alkoxy carbonyl groups” include:

(a) hydroxyl groups,

- (b) carboxy groups,
- (c) alkyl groups (such as linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl groups, and more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, or hexyl),
- (d) alkoxy groups (such as lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, and butoxy),
- (e) alkyl group- (such as methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, or tert-butyl)-substituted carbonyloxy groups (specifically, methylcarbonyloxy, ethylcarbonyloxy, propylcarbonyloxy, 2-propylcarbonyloxy, butylcarbonyloxy, or tert-butylcarbonyloxy),
- (f) alkoxycarbonyl groups (such as C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group- (such as methoxy, ethoxy, propoxy, 2-propoxy, butoxy, or tert-butoxy)-substituted carbonyl groups; specifically, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl),
- (g) alkyl group- (such as methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, or tert-butyl)-substituted amino groups,
- (h) alkyl group- (such as methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, or tert-butyl)-substituted carbamoyl groups,
- (i) alkyl group- (such as methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, or tert-butyl)-substituted sulfamoyl groups,
- (j) alkyl group- (such as methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, or tert-butyl)-substituted ureido groups,
- (k) alkyloxycarbonyloxy groups (such as C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyloxy- (such as methoxy, ethoxy, propoxy, 2-propoxy, butoxy, or tert-butoxy)-substituted carbonyloxy groups; specifically,

methoxycarbonyloxy, ethoxycarbonyloxy, 2-propoxycarbonyloxy, or tert-butyloxycarbonyloxy),

(l) cycloalkyloxycarbonyloxy groups (such as C<sub>3</sub> to C<sub>10</sub> cycloalkyloxy group- (such as cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cycloheptyloxy, adamantlyloxy, or norbornyloxy)-substituted carbonyloxy groups; specifically, cyclopentyloxycarbonyloxy, cyclohexyloxycarbonyloxy, or cycloheptyloxycarbonyloxy),

(m) phenyl,

(n) 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl,

(o) 5-oxo-2-tetrahydrofuranyl,

(p) 1,3-dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranyl,

(q) tetrahydrofuranyl,

(r) nitrogen-bearing saturated heterocyclic groups (such as pyrrolidinyl, piperidinyl, or morpholinyl),

or (s) halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, or iodine atoms).

(9) Examples of substituents for "optionally substituted carbamoyl groups" include alkyl groups (such as linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl). Also, two substituents of the carbamoyl groups may bond to form an optionally carbon-, nitrogen-, or oxygen-bearing aliphatic heterocycle, such as pyrrolidine (the pyrrolidine may be substituted with a hydroxyl group), piperidine, morpholine, thiomorpholine, thiomorpholine oxide, thiomorpholine dioxide, or piperazine (the piperazine nitrogen atom may be substituted with methyl or ethyl). Specific examples of "optionally substituted carbamoyl groups" include carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl, ethylmethylcarbamoyl, methylpropylcarbamoyl, cyclopropylcarbamoyl,

cyclopropylmethylcarbamoyl, pyrrolidinocarbonyl, piperidinocarbonyl, and morpholinocarbonyl.

(10) Examples of cycloalkyl groups for “optionally substituted cycloalkyl groups” include C<sub>3</sub> to C<sub>10</sub> cycloalkyl groups, specifically, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, adamantlyl, and norbornyl.

Examples of substituents for “optionally substituted cycloalkyl groups” include alkyl groups (such as methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, and tert-butyl), aralkyl groups (such as benzyl, 2-phenylethyl, and 1-naphthylmethyl), and fluorine atoms.

(11) Examples of aryl groups for “optionally substituted aryl groups” include C<sub>6</sub> to C<sub>10</sub> aryl groups, specifically, phenyl, 1-naphthyl, and 2-naphthyl.

Examples of substituents for “optionally substituted aryl groups” include:

(a) hydroxyl groups,

(b) halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms),

(c) alkyl groups (such as linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, and more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, and butyl),

(d) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- or alkoxy group- (such as lower alkoxy group, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted alkyl groups (examples of alkyl moieties include linear or branched lower alkyl groups, specifically linear or branched C<sub>1</sub>

to C<sub>4</sub> alkyl groups, more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl; specifically, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, perfluoroethyl, or methoxyethyl),

(e) alkoxy groups (such as lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, and butoxy),

(f) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- or alkoxy group- (such as lower alkoxy group, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted alkoxy groups (examples of alkoxy moieties include lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy; specifically, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, methoxymethoxy, ethoxymethoxy, methoxyethoxy, ethoxyethoxy, methoxypropoxy, or ethoxypropoxy),

(g) phenyl groups optionally substituted with (aa), (bb), or (cc) below:

(aa) optionally halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- substituted alkoxy groups (examples of alkoxy moieties include lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy),

(bb) optionally halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- substituted alkyl groups (examples of alkyl moieties include linear or branched lower alkyl groups, specifically linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl),

(cc) halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms),

(h) cyano groups,

(i) carboxy groups,

(j) alkoxy carbonyl groups (such as C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group- (such as methoxy, ethoxy,

propoxy, or butoxy)-substituted carbonyl groups, specifically, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl),

(k) optionally alkyl group- (such as methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl)-substituted carbamoyl groups (specifically, carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, or diethylcarbamoyl),

(l) alkylsulfonyl groups (such as methylsulfonyl),

(m) methylenedioxy,

(n) ethylenedioxy,

or (o) phenoxy groups.

(12) Examples of aryloxy groups for “optionally substituted aryloxy groups” include C<sub>6</sub> to C<sub>10</sub> aryloxy groups, specifically, phenoxy, 1-naphthyoxy, and 2-naphthyoxy.

Examples of substituents for “optionally substituted aryloxy groups” include those given as examples of substituents for “optionally substituted aryl groups” in (11).

(13) Examples of arylsulfonyl groups for “optionally substituted arylsulfonyl groups” include C<sub>6</sub> to C<sub>10</sub> arylsulfonyl groups, specifically, benzenesulfonyl, toluenesulfonyl, and naphthalenesulfonyl.

Examples of substituents for “optionally substituted arylsulfonyl groups” include those given as examples of substituents for “optionally substituted aryl groups” in (11).

(14) Examples of alkylsulfonyl groups for “alkylsulfonyl group” include C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkylsulfonyl groups, specifically, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, 2-propylsulfonyl, butylsulfonyl, pentylsulfonyl, or hexylsulfonyl.

(15) Examples of aralkylsulfonyl groups for “optionally substituted aralkylsulfonyl groups” include the “optionally substituted arylsulfonyl groups” of (13) above bonded to optionally substituted alkylene chains (such as methylene, ethylene, and propylene;

examples of substituents include fluorine atoms, methoxy, ethoxy, propoxy, methyl, ethyl, propyl, or 2-propyl).

(17) Examples of alkoxy groups for “optionally substituted alkoxy groups” include lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, and more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, and butoxy.

Examples of substituents for “optionally substituted alkoxy groups” include those given as examples of substituents for “optionally substituted alkoxycarbonyl groups” in (8).

Examples of cycloalkyl groups for the “optionally substituted cycloalkyl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> include C<sub>3</sub> to C<sub>10</sub> cycloalkyl groups, specifically, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, adamantyl, and norbornyl.

Examples of substituents for the “optionally substituted cycloalkyl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> include those given as examples of substituents for “optionally substituted cycloalkyl groups” as substituents for the “optionally substituted alkyl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> above.

Examples of the “halogen atoms” of R<sup>2</sup> include fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms.

Examples of cycloalkyloxy groups for the “optionally substituted cycloalkyloxy groups” of R<sup>2</sup> include C<sub>3</sub> to C<sub>10</sub> cycloalkyloxy groups, specifically cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cycloheptyloxy, adamantlyloxy, or norbornyloxy.

Examples of substituents for the “optionally substituted cycloalkyloxy groups” of R<sup>2</sup> include those given as examples of substituents for “optionally substituted cycloalkyl groups” as substituents for the “optionally substituted alkyl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> above.

Examples of alkenyl groups for the “optionally substituted alkenyl groups” of R<sup>2</sup> include C<sub>2</sub> to C<sub>6</sub> alkenyl groups, specifically, vinyl, propenyl, methylpropenyl, butenyl,

and methylbutenyl.

Examples of substituents for the "optionally substituted alkenyl groups" of R<sup>2</sup> include:

- (a) hydroxyl groups,
- (b) halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms),
- (c) alkyl groups (such as linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, and more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, and butyl),
- (d) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- or alkoxy group- (such as lower alkoxy group, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted alkyl groups (examples of alkyl moieties include linear or branched lower alkyl groups, specifically linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl; specifically, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, perfluoroethyl, or methoxyethyl),
- (e) alkoxy groups (such as lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, and butoxy),
- (f) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- or alkoxy group- (such as lower alkoxy group, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted alkoxy groups (examples of alkoxy moieties include lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy; specifically, fluoromethoxy,

difluoromethoxy, trifluoromethoxy, methoxymethoxy, ethoxymethoxy, methoxyethoxy, ethoxyethoxy, methoxypropoxy, or ethoxypropoxy),

(g) phenyl groups optionally substituted with (aa), (bb), or (cc) below:

(aa) optionally halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)-substituted alkoxy groups (examples of alkoxy moieties include lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy),

(bb) optionally halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)-substituted alkyl groups (examples of alkyl moieties include linear or branched lower alkyl groups, specifically linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl),

(cc) halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms),

(h) cyano groups,

(i) carboxy groups,

(j) alkoxy carbonyl groups (such as C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group- (such as methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted carbonyl groups, specifically, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl),

(k) optionally alkyl group- (such as methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl)-substituted carbamoyl groups (specifically, carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, or diethylcarbamoyl),

(l) alkylsulfonyl groups (such as methylsulfonyl),

or (m) phenoxy.

Examples of substituents for the "optionally substituted amino groups" of R<sup>2</sup> include:

(a) alkyl groups (such as linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, and more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl,

- and butyl),  
(b) alkylcarbonyl groups (such as lower alkylcarbonyl groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkylcarbonyl groups, and more specifically, acetyl or propionyl),  
(c) aroyl groups (such as C<sub>11</sub> or lower arylcarbonyl groups, specifically benzoyl or naphthoyl),  
(d) alkylsulfonyl groups (such as C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkylsulfonyl groups, specifically methanesulfonyl or ethanesulfonyl),  
(e) arylsulfonyl groups (such as C<sub>10</sub> or lower arylsulfonyl groups, specifically benzenesulfonyl, toluenesulfonyl, and naphthalenesulfonyl),  
(f) optionally substituted aryl groups (such as C<sub>10</sub> or lower aryl groups, specifically, phenyl, 1-naphthyl, and 2-naphthyl; examples of substituents include halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms), alkyl groups (such as linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, and more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, and butyl), alkoxy groups (such as C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, and butoxy)), or (g) aralkyl groups (such as benzyl, 2-phenylethyl, or 1-naphthylmethyl).

Examples of optionally substituted amino groups also include (h) imides. Specific examples of "optionally substituted amino groups" include amino, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, methylethylamino, acetylamino, propionylamino, benzoylamino, naphthoylamino, methylsulfonylamino, ethylsulfonylamino, methylcarbonylamino, ethylcarbonylamino, benzenesulfonylamino,

phthalimide, succinimide, and maleimide.

Examples of substituents for the “optionally substituted carbamoyl groups” of R<sup>2</sup> include:

a) alkyl groups (such as linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, and more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, and butyl),

or aryl groups (such as phenyl, 1-naphthyl, or 2-naphthyl) optionally substituted with (aa), (bb), or (cc) below:

(aa) halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms),

(bb) optionally halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)-substituted alkoxy groups (examples of alkoxy moieties include lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or buutoxy),

(cc) optionally halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)-substituted alkyl groups (examples of alkyl moieties include linear or branched lower alkyl groups, specifically linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl).

Specific examples of “optionally substituted carbamoyl groups” include carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl, ethylmethylcarbamoyl, phenylcarbamoyl, or phenylmethylcarbamoyl.

Two carbamoyl groups may be bonded to form an optionally carbon-, nitrogen-, oxygen-, or sulfur-bearing aliphatic heterocycle, such as pyrrolidine, piperidine, morpholine, thiomorpholine, thiomorpholine oxide, thiomorpholine dioxide, or piperazine (a nitrogen atom of the piperazine is optionally substituted with methyl, ethyl, or propyl). Specific examples include pyrrolidinocarbamoyl, piperidinocarbamoyl, or morpholinocarbamoyl.

Examples of alkoxy for the “optionally substituted alkoxy groups” of R<sup>2</sup> include lower alkoxy groups, specifically, C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, and more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, and butoxy.

Examples of substituents for the “optionally substituted alkoxy groups” of R<sup>2</sup> include those given as examples of substituents for the “optionally substituted alkoxy carbonyl groups” as substituents for the “optionally substituted alkyl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> above.

Examples of alkoxy carbonyl for the “optionally substituted alkoxy carbonyl groups” of R<sup>2</sup> include methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, and propoxycarbonyl.

Examples of substituents for the “optionally substituted alkoxy carbonyl groups” of R<sup>2</sup> include those given as examples of substituents for the “optionally substituted alkoxy carbonyl groups” as substituents for the “optionally substituted alkyl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> above.

Examples of aryl groups for the “optionally substituted” aryl groups of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> include C<sub>6</sub> to C<sub>10</sub> aryl groups, specifically, phenyl, 1-naphthyl, and 2-naphthyl.

Examples of substituents for the “optionally substituted aryl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> include:

- (a) hydroxyl groups,
- (b) halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms),
- (c) alkyl groups (such as linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, and more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, and butyl),
- (d) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- or alkoxy group- (such as lower alkoxy group, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted alkyl groups (examples of alkyl moieties include linear or branched lower alkyl groups, specifically linear or branched C<sub>1</sub>

to C<sub>4</sub> alkyl groups, more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl; specifically, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, perfluoroethyl, or methoxyethyl),

(e) alkoxy groups (such as lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, and butoxy),

(f) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)-substituted alkoxy groups (examples of alkoxy moieties include lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy; specifically, fluoromethoxy, difluoromethoxy, or trifluoromethoxy),

(g) phenyl groups optionally substituted with (aa), (bb), or (cc) below:

(aa) optionally halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)-substituted alkoxy groups (examples of alkoxy moieties include lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy),

(bb) optionally halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)-substituted alkyl groups (examples of alkyl moieties include linear or branched lower alkyl groups, specifically linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl),

(cc) halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms),

(h) cyano groups,

- (i) carboxy groups,
- (j) optionally atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)-substituted alkoxy carbonyl groups (such as C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group- (such as methoxy, ethoxy, propoxy, and butoxy)-substituted carbonyl groups, specifically, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl)
- (k) optionally alkyl group- (such as methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl)-substituted carbamoyl groups (specifically, carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, or diethylcarbamoyl),
- (l) alkylsulfonyl groups (such as methylsulfonyl),
- (m) methylenedioxy,
- (n) ethylenedioxy,
- (o) optionally substituted phenoxy groups (substituents include halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms) and alkoxy groups (such as C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)),
- (p) phenyl,
- (q) nitrogen-bearing saturated heterocyclic groups (such as pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, and piperazinyl (the piperazine nitrogen atom is optionally substituted with, for example, methyl, ethyl, or propyl)),
- (r) cycloalkyloxy groups (examples of cycloalkyloxy groups include lower cycloalkyloxy groups, specifically C<sub>3</sub> to C<sub>10</sub> cycloalkyloxy groups (such as cyclopropoxy, cyclobutoxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cycloheptyloxy, adamantlyloxy, or norbornyloxy) optionally substituted with alkyl groups (such as methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl)), halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, or iodine atoms),

or alkoxy groups (such as lower alkoxy groups, specifically, C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy); specifically, 2-methylcyclopropyloxy, 2-fluorocyclopropyloxy, 3-methoxycyclobutyloxy, or 3-fluorocyclobutyloxy),

(s) difluoromethylenedioxy,

(t) alkenyl groups (such as C<sub>2</sub> to C<sub>6</sub> alkenyl groups, specifically, vinyl, propenyl, methylpropenyl, butenyl, or methylbutenyl),

(u) optionally halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, or iodine atom)-substituted alkenyl groups (such as C<sub>2</sub> to C<sub>6</sub> alkenyl groups, specifically, vinyl, propenyl, methylpropenyl, butenyl, or methylbutenyl),

(v) optionally alkyl group- (such as methyl, ethyl, or propyl)-substituted amino groups (specifically, amino, methylamino, ethylamino, propylamino, or dimethylamino),

(w) alkylcarbonyl groups (such as lower alkylcarbonyl, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkylcarbonyl groups, more specifically, acetyl or propionyl),

(x) acetoxy,

(y) alkoxy- (such as lower alkoxy group, specifically, C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted alkoxy groups (such as lower alkoxy groups, specifically, C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy; specifically, methoxymethoxy, ethoxymethoxy, methoxyethoxy, ethoxyethoxy, methoxypropoxy, or ethoxypropoxy).

or (z) cycloalkyloxy group- (such as lower cycloalkyloxy group, specifically C<sub>3</sub> to C<sub>10</sub> cycloalkyloxy group, more specifically cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cycloheptyloxy, adamantyloxy, or norbornyloxy)-substituted alkoxy

groups (such as lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy; specifically, cyclopropyloxymethoxy, cyclobutyloxymethoxy, or cyclopropyloxyethoxy).

Examples of aryloxy groups for the “optionally substituted aryloxy groups” of R<sup>2</sup> include C<sub>6</sub> to C<sub>10</sub> aryloxy groups, specifically, phenoxy, 1-naphthyoxy, and 2-naphthyoxy.

Examples of substituents for the “optionally substituted aryloxy groups” of R<sup>2</sup> include those given as examples of substituents for the “optionally substituted aryl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>. In addition to the above, substituents for the “optionally substituted aryloxy groups” of R<sup>2</sup> also include groups represented by the formula -O-Ty given below.

Examples of aryloxycarbonyl groups for the “optionally substituted aryloxycarbonyl groups” of R<sup>2</sup> include C<sub>7</sub> to C<sub>11</sub> aryloxycarbonyl groups, specifically, phenyloxycarbonyl, 2-naphthyoxy carbonyl, or 1-naphthyoxy carbonyl.

Examples of substituents for the “optionally substituted aryloxycarbonyl groups” of R<sup>2</sup> include those given as examples of substituents for the “optionally substituted aryl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> above.

Examples of “optionally substituted aralkyl groups” for R<sup>2</sup> include aryl groups optionally substituted with optionally substituted alkylene chains.

Examples of “aryl” moieties include C<sub>6</sub> to C<sub>10</sub> aryl groups, specifically, phenyl or naphthyl. Examples of substituents for the “optionally substituted aryl group” moieties include those given as examples of substituents for the “optionally substituted aryl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> above.

Examples of alkylene chains for “optionally substituted alkylene chains” include C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkylene chains, specifically, methylene, ethylene, trimethylene, or tetramethylene. Examples of substituents for the “optionally substituted alkylene chain” moieties include

alkyl groups (such as linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl) or halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, or iodine atoms). There may be one or more substituents. Two alkyl groups on adjacent or the same carbon may also bond, forming C<sub>3</sub> to C<sub>10</sub> cycloalkyls (such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, adamantyl, or norbornyl).

Examples of aralkyl groups for the “optionally substituted aralkyloxy groups” of R<sup>2</sup> include the aralkyl groups of the “optionally substituted aralkyl groups” of R<sup>2</sup>, specifically, benzyloxy or 2-phenylethoxy. Examples of substituents for the “optionally substituted aryl groups” of the “optionally substituted aralkyloxy groups” include those given as examples of substituents for R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> above.

Examples of aroyl groups for the “optionally substituted aroyl groups” of R<sup>2</sup> include C<sub>7</sub> to C<sub>11</sub> such as, specifically, benzoyl, 1-naphthoyl, or 2-naphthoyl.

Examples of substituents for the “optionally substituted aroyl groups” of R<sup>2</sup> include those given as examples of substituents for the “optionally substituted aryl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>.

Examples of arylthio groups for the “optionally substituted arylthio groups” of R<sup>2</sup> include C<sub>6</sub> to C<sub>10</sub> arylthio groups, specifically, phenylthio, 1-naphthylthio, or 2-naphthylthio.

Examples of substituents for the “optionally substituted arylthio groups” of R<sup>2</sup> include those given as examples of substituents for the “optionally substituted aryl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> above.

Examples of arylsulfinyl groups for the “optionally substituted arylsulfinyl groups” of R<sup>2</sup> include C<sub>6</sub> to C<sub>10</sub> arylsulfinyl groups, specifically, phenylsulfinyl, 1-naphthylsulfinyl, and 2-naphthylsulfinyl.

Examples of substituents for the “optionally substituted arylsulfinyl groups” of R<sup>2</sup> include those given as examples of substituents for the “optionally substituted aryl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> above.

Examples of arylsulfonyl groups for the “optionally substituted arylsulfonyl groups” of R<sup>2</sup> include C<sub>6</sub> to C<sub>10</sub> arylsulfonyl groups, specifically, phenylsulfonyl, tosyl, 1-naphthylsulfonyl, and 2-naphthyl sulfonyl.

Examples of substituents for the “optionally substituted arylsulfonyl groups” of R<sup>2</sup> include those given as examples of substituents for the “optionally substituted aryl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> above.

Examples of alkylthio groups for the “optionally substituted alkylthio groups” of R<sup>2</sup> include C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkylthio groups, specifically, methylthio, ethylthio, propylthio, 2-propylthio, butylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, pentylthio, and hexylthio.

Examples of substituents for the “optionally substituted alkylthio groups” of R<sup>2</sup> include those given as examples of substituents for the “optionally substituted alkyl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> above.

Examples of the alkylsulfinyl groups for the “optionally substituted alkylsulfinyl groups” of R<sup>2</sup> include C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkylsulfinyl groups, specifically, methylsulfinyl, ethylsulfinyl, propylsulfinyl, 2-propylsulfinyl, butylsulfinyl, pentylsulfinyl, and hexylsulfinyl.

Examples of substituents for the “optionally substituted alkylsulfinyl groups” of R<sup>2</sup> include those given as examples of substituents for the “optionally substituted alkyl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> above.

Examples of alkylsulfonyl groups for the “optionally substituted alkylsulfonyl groups” of R<sup>2</sup> include C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkylsulfonyl groups, specifically, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, 2-propylsulfonyl, butylsulfonyl, pentylsulfonyl, and hexylsulfonyl.

Examples of substituents for the “optionally substituted alkylsulfonyl groups” of R<sup>2</sup> include those given as examples of substituents for the “optionally substituted alkyl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> above.

Examples of heteroaryl groups for the “optionally substituted heteroaryl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> include groups of 5- to 6-member monocyclic or polycyclic rings, and preferably 5- to 6-member monocyclic or bicyclic heterocyclic groups, with one or more (such as 1 to 4) hetero atoms selected from nitrogen, sulfur, and oxygen atoms. Specific examples include pyrrolyl, thienyl, benzothienyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, furyl, oxazolyl, thiazolyl, isooxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrazyl, pyrimidyl, pyridazyl, quinolyl, isoquinolyl, triazolyl, triazinyl, tetrazolyl, indolyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, and dibenzofuranyl.

Examples of substituents for the “optionally substituted heteroaryl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> include:

- (1) hydroxyl groups,
- (2) halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms),
- (3) alkyl groups (such as linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl groups, and more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, or hexyl),
- (4) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- or alkoxy group- (such as lower alkoxy group, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted alkyl groups (examples of alkyl moieties include linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub>

- to C<sub>4</sub> alkyl groups, more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl; specifically, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, perfluoroethyl, or methoxyethyl),
- (5) alkoxy groups (such as lower alkoxy groups, specifically, C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, and butoxy),
- (6) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- or alkoxy group- (such as lower alkoxy group, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted alkoxy groups (examples of alkoxy moieties include lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy; specifically, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, methoxymethoxy, ethoxymethoxy, methoxyethoxy, ethoxyethoxy, methoxypropoxy, or ethoxypropoxy),
- (7) cyano groups,
- (8) carboxy groups,
- (9) alkoxycarbonyl groups (such as C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group- (such as methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted carbonyl groups; specifically, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl),
- (10) optionally alkyl group- (such as methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl)-substituted carbamoyl groups (specifically, carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, or diethylcarbamoyl), or
- (11) optionally substituted aryl groups (such as C<sub>10</sub> or lower aryl groups, specifically, phenyl, 1-naphthyl, and 2-naphthyl; examples of substituents include halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms), alkyl groups (such as linear or branched lower alkyl groups, specifically linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl groups, more

specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, or hexyl), or alkoxy groups (such as C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, specifically, alkoxy groups, specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)).

Examples of heteroaryl groups for the “optionally substituted heteroarylalkyl groups” of R<sup>2</sup> include those given as examples of heteroaryl groups for the “optionally substituted heteroaryl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> above.

Examples of substituents for the “optionally substituted heteroarylalkyl groups” of R<sup>2</sup> include those given as examples of substituents for the “optionally substituted heteroaryl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> above.

Examples of heteroaryl groups for the “optionally substituted heteroarylcarbonyl groups” of R<sup>2</sup> include those given as examples of heteroaryl groups for the “optionally substituted heteroaryl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> above.

Examples of substituents for the “optionally substituted heteroarylcarbonyl groups” of R<sup>2</sup> include those given as examples of substituents for the “optionally substituted heteroaryl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> above.

Examples of heteroaryl groups for the “optionally substituted heteroaryloxy groups” of R<sup>2</sup> include those given as examples of heteroaryl groups for the “optionally substituted heteroaryl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> above.

Examples of substituents for the “optionally substituted heteroaryloxy groups” of R<sup>2</sup> include those given as examples of substituents for the “optionally substituted heteroaryl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> above. In addition to the above, substituents for the “optionally substituted heteroaryloxy groups” of R<sup>2</sup> also include groups represented by the formula -O-Ty given below.

Examples of alkylcarbonyl groups for the “optionally substituted alkylcarbonyl

groups" of R<sup>2</sup> include lower alkylcarbonyl groups, specifically, C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkylcarbonyl groups, more specifically, acetyl or propionyl.

Examples of substituents for the "optionally substituted alkylcarbonyl groups" of R<sup>2</sup> include halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms), specifically, trifluoromethylcarbonyl and pentafluoroethylcarbonyl.

Examples of nitrogen-bearing saturated heterocyclic groups for the "optionally substituted nitrogen-bearing saturated heterocyclic groups" of R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> include 5- or 6-member saturated heterocycles that have 1 or 2 nitrogen atoms and that may furthermore have oxygen or sulfur atoms, specifically, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dioxothiomorpholinyl, hexamethylenimanyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, imidazolidinyl, oxoimidazolidinyl, dioxoimidazolidinyl, oxooxazolidinyl, dioxooxazolidinyl, dioxothiazolidinyl, tetrahydropyridinyl, and tetrahydropyridinyl.

Examples of substituents for the "optionally substituted nitrogen-bearing saturated heterocyclic groups" of R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> include:

- (1) halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms),
- (2) alkyl groups (such as linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, and more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, and butyl),
- (3) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- or alkoxy group- (such as lower alkoxy group, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted alkyl groups (examples of alkyl moieties include linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl; specifically, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, perfluoroethyl, or methoxyethyl),

- (4) alkoxy groups (such as lower alkoxy groups, specifically, C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, and butoxy),
- (5) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- or alkoxy group- (such as lower alkoxy group, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted alkoxy groups (examples of alkoxy moieties include lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy; specifically, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, methoxymethoxy, ethoxymethoxy, methoxyethoxy, ethoxyethoxy, methoxypropoxy, or ethoxypropoxy),
- (6) cyano groups,
- or (7) oxo groups.

Examples of alkyl groups for the “optionally substituted alkyl groups” of R<sup>3</sup> include those given as examples of alkyl groups for the “optionally substituted alkyl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> above.

Examples of substituents for the “optionally substituted alkyl groups” of R<sup>3</sup> include:

- (1) halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms),
- (2) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- or alkoxy group- (such as lower alkoxy group, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted alkyl groups (examples of alkyl moieties include linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl; specifically, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl,

- 2,2-difluoroethyl, perfluoroethyl, or methoxyethyl),  
(3) alkoxy groups (such as lower alkoxy groups, specifically, C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, and butoxy),  
(4) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- or alkoxy group- (such as lower alkoxy group, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted alkoxy groups (examples of alkoxy moieties include lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy; specifically, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, methoxymethoxy, ethoxymethoxy, methoxyethoxy, ethoxyethoxy, methoxypropoxy, or ethoxypropoxy),  
(5) cyano groups,  
(6) carboxy groups,  
(7) alkoxycarbonyl groups (such as C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group- (such as methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted carbonyl groups; specifically, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl),  
(8) optionally alkyl group- (such as methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl)-substituted carbamoyl groups (specifically, carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, or diethylcarbamoyl), or  
(9) alkylsulfonyl groups (such as methanesulfonyl),  
or (10) nitrogen-bearing saturated heterocyclic groups (such as 5- or 6-member saturated heterocyclic groups that have 1 or 2 nitrogen atoms and that may furthermore have an

oxygen atom, specifically, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, and morpholinyl).

The “optionally substituted cycloalkyl groups” of R<sup>3</sup> are the same as the “optionally substituted cycloalkyl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> above.

Examples of aryl groups for the “optionally substituted aryl groups” of R<sup>3</sup> include C<sub>6</sub> to C<sub>10</sub> aryl groups, specifically, phenyl, 1-naphthyl, and 2-naphthyl. Phenyl is preferred.

Examples of substituents for the “optionally substituted aryl groups” of R<sup>3</sup> include:

- (1) halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms),
- (2) alkyl groups (such as linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, and more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, and butyl),
- (3) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- or alkoxy group- (such as lower alkoxy group, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted alkyl groups (examples of alkyl moieties include linear or branched lower alkyl groups, specifically linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl; specifically, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, perfluoroethyl, or methoxethyl),
- (4) alkoxy groups (such as lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, and butoxy),
- (5) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- or alkoxy group- (such as lower alkoxy group, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted alkoxy groups (examples of alkoxy

moieties include lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy; specifically, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, methoxymethoxy, ethoxymethoxy, methoxyethoxy, ethoxyethoxy, methoxypropoxy, or ethoxypropoxy),

(6) cyano groups,

(7) alkoxy carbonyl groups (such as C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group- (such as methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted carbonyl groups, specifically, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl),

(8) optionally alkyl group- (such as methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl)-substituted carbamoyl groups (specifically, carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, or diethylcarbamoyl),

(9) optionally alkyl group- (such as methyl, ethyl, or propyl)-substituted amino groups (specifically, methylamino, ethylamino, propylamino, or dimethylamino),

(10) optionally halogen atom- (such as fluorine atom or chlorine atom)-substituted phenyl groups (specifically, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2,3-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, or 4-chlorophenyl),

(11) cycloalkyl groups optionally substituted with fluorine atoms (specifically, cyclopropyl, 2-fluorocyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, adamantyl, or norbornyl),

(12) cycloalkyl carbonyl groups optionally substituted with fluorine atoms (specifically, cyclopropylcarbonyl, 2-fluorocyclopropylcarbonyl, cyclobutylcarbonyl, or cyclopentylcarbonyl),

(13) carboxy groups,

(14) pyrrolidinyl groups,

- (15) piperidyl groups,
- (16) morpholinyl groups,
- (17) piperazinyl,
- (18) methylenedioxy,
- or (19) ethylenedioxy.

Examples of substituents for the “optionally substituted vinyl groups” of R<sup>3</sup> include (1) halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms), and (2) alkyl groups (such as linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, and more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, and butyl). Specific examples of substituted vinyl groups include 1-propylene, 2-methyl-1-propylene, and 2-chloro-1-propylene.

Examples of heteroaryl groups for the “optionally substituted heteroaryl groups” of R<sup>3</sup> include those given as examples of heteroaryl groups for the “optionally substituted heteroaryl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> above.

Examples of substituents for the “optionally substituted heteroaryl groups” of R<sup>3</sup> include those given as examples of substituents for the “optionally substituted heteroaryl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> above.

Examples of “halogen atoms” for R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> include fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms.

Examples of alkoxy groups for the “optionally substituted alkoxy groups” of R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> include lower alkoxy groups, specifically, C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, and more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, and butoxy.

Examples of substituents for the “optionally substituted alkoxy groups” of R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> include those given as examples of substituents for the “optionally substituted alkoxy groups” of R<sup>2</sup> above.

Examples of alkyl groups for the “optionally substituted alkyl groups” of R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> include linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub>

alkyl groups, and more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, and butyl.

Examples of substituents for the “optionally substituted alkyl groups” of R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> include:

- (1) hydroxyl groups,
- (2) amino groups,
- (3) cyano groups,
- (4) halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms),
- (5) alkoxy groups (such as methoxy, ethoxy, propoxy, and butoxy),
- (6) amino groups optionally substituted with any of (a), (b), (c), (d), or (e) below:
  - (a) alkyl groups (such as linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, and more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, and butyl),
  - (b) alkylcarbonyl groups (such as lower alkylcarbonyl groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkylcarbonyl groups, and more specifically, acetyl or propionyl),
  - (c) aroyl groups (such as C<sub>11</sub> or lower arylcarbonyl groups, specifically benzoyl or naphthoyl),
  - (d) alkylsulfonyl groups (such as C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkylsulfonyl groups, specifically methanesulfonyl or ethanesulfonyl),
  - (e) arylsulfonyl groups (such as C<sub>10</sub> or lower arylsulfonyl groups, specifically benzenesulfonyl, toluenesulfonyl, and naphthalenesulfonyl)  
(specifically, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, methylethylamino, acetylamino, propionylamino, benzoylamino, naphthoylamino,

methylsulfonylamino, ethylsulfonylamino or methylcarbonylamino, ethylcarbonylamino, and benzenesulfonylamino),

or (7) nitrogen-bearing saturated heterocyclic groups (such as 5- or 6-member saturated heterocycles that have 1 or 2 nitrogen atoms and that may furthermore have an oxygen atom, specifically, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, and morpholinyl).

Examples of aryl groups for the “optionally substituted aryl groups” of R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> include phenyl, 1-naphthyl, and 2-naphthyl.

Examples of substituents for the “optionally substituted aryl groups” of R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> include:

(1) halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms),

(2) alkoxy groups (such as methoxy, ethoxy, propoxy, and butoxy),

or (3) alkyl groups (such as methyl, ethyl, propyl, or 2-propyl).

The “optionally substituted aralkyl groups” of R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are the same as the “optionally substituted aralkyl groups” for R<sup>2</sup> above.

Examples of substituents for the “optionally substituted amino groups” of R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> include:

(1) alkyl groups (such as linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, and more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, and butyl),

(2) alkylcarbonyl groups (such as lower alkylcarbonyl groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkylcarbonyl groups, and more specifically, acetyl or propionyl),

(3) aroyl groups (such as C<sub>11</sub> or lower arylcarbonyl groups, specifically benzoyl or

naphthoyl),

(4) alkylsulfonyl groups (such as C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkylsulfonyl groups, specifically methanesulfonyl or ethanesulfonyl),

(5) arylsulfonyl groups (such as C<sub>10</sub> or lower arylsulfonyl groups, specifically benzenesulfonyl, toluenesulfonyl, and naphthalenesulfonyl),

or (6) alkoxy carbonylmethyl (the methyl carbon atom may be substituted with 1 or 2 alkyl groups (such as methyl, ethyl, propyl, or 2-propyl), and the 2 alkyl groups on the methyl carbon atom may be bonded to form cyclopropyl, cyclobutyl, or cyclopentyl with the methyl carbon atom).

Examples of alkoxy carbonyl groups for the “optionally substituted alkoxy carbonyl groups” of R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> include carbonyl groups substituted with a C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group (such as methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy). Specific examples include methoxycarbonyl and ethoxycarbonyl.

Examples of substituents for the “optionally substituted alkoxy carbonyl groups” of R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> include those given as examples of substituents for the “optionally substituted alkoxy carbonyl groups” of R<sup>2</sup> above.

Specific examples of substituents for the “optionally substituted carbamoyl groups” of R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> include alkyl groups (such as linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, and butyl). Specific examples of “optionally substituted carbamoyl groups” include carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl, or ethylmethylcarbamoyl.

Two substituents of the carbamoyl groups may bond to form an optionally carbon-, nitrogen-, oxygen-, or sulfur-bearing aliphatic heterocycle, such as pyrrolidine, piperidine, morpholine, thiomorpholine, thiomorpholine oxide, thiomorpholine dioxide, or

piperazine (a nitrogen atom of the piperazine is optionally substituted with methyl, ethyl, or propyl), specifically, pyrrolidinocarbamoyl, piperidinocarbamoyl, or morpholinocarbamoyl.

When there are 2 of R<sup>4</sup> or R<sup>5</sup>, they may be on the same or different carbon.

Two R<sup>4</sup> or R<sup>5</sup> together representing methylene or ethylene and bonding with two ring-forming carbon atoms to form a new ring means that a spiro ring or bicyclic ring is formed via the same or different carbons.

Examples of “halogen atoms” for R<sup>6</sup> include fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms.

Examples of “alkylthio groups” for R<sup>6</sup> include thio groups substituted with C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups (such as methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl). Specific examples include methylthio, ethylthio, or propylthio.

Examples of “alkylsulfinyl groups” for R<sup>6</sup> include sulfinyl groups substituted with C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups (such as methyl, ethyl, propyl, 2-probyl, or butyl). Specific examples include methylsulfinyl, ethylsulfinyl, and propylsulfinyl.

Examples of “alkylsulfonyl groups” for R<sup>6</sup> include sulfonyl groups substituted with C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups (such as methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl). Specific examples include methylsulfonyl, ethylsulfonyl, and propylsulfonyl.

Examples of “alkyl groups” for R<sup>6</sup> include linear or branched lower alkyl groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl groups, and more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, or hexyl.

Examples of “haloalkyl groups” for R<sup>6</sup> include alkyl groups (examples of alkyl moieties include linear or branched lower alkyl groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, and more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, and butyl) substituted with a halogen

atom (such as a fluorine, chlorine, bromine, or iodine atom), specifically, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, or perfluoroethyl.

Examples of “cycloalkyl groups” for R<sup>6</sup> include C<sub>3</sub> to C<sub>10</sub> cycloalkyl groups, specifically cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, adamantyl, or norbornyl.

Examples of “alkoxy groups” for R<sup>6</sup> include oxo groups substituted with C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups (such as methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl). Specific examples include methoxy, ethoxy, propoxy, and butoxy.

Examples of “haloalkoxy groups” for R<sup>6</sup> include alkoxy groups (examples of alkoxy moieties include lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy) substituted with halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms), specifically, fluoromethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy.

Examples of substituents for the “optionally substituted amino groups” of R<sup>6</sup> include alkyl groups (such as linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, and butyl). Specific examples of “optionally substituted amino groups” include amino, methylamino, dimethylamino, ethylamino, diethylamino, and propylamino.

Examples of substituents for the “optionally substituted carbamoyl groups” of R<sup>6</sup> include alkyl groups (such as linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, and butyl). Specific examples of “optionally substituted

carbamoyl groups" include carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl, or ethylmethylcarbamoyl.

Examples of "alkoxycarbonyl groups" for R<sup>6</sup> include carbonyl groups substituted with C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups (such as methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy). Specific examples include methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, and 2-propyloxycarbonyl.

Examples of alkylcarbonyl groups for the "optionally substituted alkylcarbonyl groups" of R<sup>6</sup> include lower alkylcarbonyl groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkylcarbonyl groups, more specifically, acetyl or propionyl.

Examples of substituents of the "optionally substituted alkylcarbonyl groups" of R<sup>6</sup> include halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms), specifically, trifluoromethylcarbonyl or pentafluoroethylcarbonyl.

Examples of "cycloalkylcarbonyl groups" for R<sup>6</sup> include carbonyl groups substituted with C<sub>3</sub> to C<sub>10</sub> cycloalkyl groups (such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl). Specific examples include cyclopropylcarbonyl, cyclobutylcarbonyl, cyclopentylcarbonyl, adamantlycarbonyl, and norbornylcarbonyl.

Examples of aryl groups for the "optionally substituted aryl groups" of R<sup>6</sup> include C<sub>6</sub> to C<sub>10</sub> aryl groups, specifically, phenyl, 1-naphthyl, and 2-naphthyl.

Examples of substituents for the "optionally substituted aryl groups" of R<sup>6</sup> include:

- (1) halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms),
- (2) alkyl groups (such as linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or

branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, and more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, and butyl),

(3) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- or alkoxy group- (such as lower alkoxy group, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted alkyl groups (examples of alkyl moieties include linear or branched lower alkyl groups, specifically linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl; specifically, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, perfluoroethyl, or methoxyethyl),

(4) alkoxy groups (such as lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, and butoxy),

(5) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- or alkoxy group- (such as lower alkoxy group, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted alkoxy groups (examples of alkoxy moieties include lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy; specifically, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, methoxymethoxy, ethoxymethoxy, methoxyethoxy, ethoxyethoxy, methoxypropoxy, or ethoxypropoxy),

(6) cyano groups,

(7) methylenedioxy,

or (8) ethylenedioxy.

Examples of heteroaryl groups for the "optionally substituted heteroaryl groups" of R<sup>6</sup> include groups of 5- to 6-member monocyclic or polycyclic rings, and preferably 5- to

6-member monocyclic or bicyclic heterocyclic groups, with one or more (such as 1 to 4) hetero atoms selected from nitrogen, sulfur, and oxygen atoms. Specific examples include pyrrolyl, thienyl, benzothienyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, furyl, oxazolyl, thiazolyl, and isooxazolyl.

Examples of substituents for "optionally substituted heteroaryl groups" include:

- (1) halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms),
- (2) alkyl groups (such as linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl groups, and more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, or hexyl),
- (3) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- or alkoxy group- (such as lower alkoxy group, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted alkyl groups (examples of alkyl moieties include linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl; specifically, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, perfluoroethyl, or methoxyethyl),
- (4) alkoxy groups (such as lower alkoxy groups, specifically, C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, and butoxy),
- (5) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- or alkoxy group- (such as lower alkoxy group, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted alkoxy groups (examples of alkoxy moieties include lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more

specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy; specifically, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, methoxymethoxy, ethoxymethoxy, methoxyethoxy, ethoxyethoxy, methoxypropoxy, or ethoxypropoxy),  
or (6) cyano groups.

Examples of nitrogen-bearing heteroaryls in the “optionally substituted nitrogen-bearing heteroaryl groups” of R<sup>6</sup> include 5- to 6-member groups with 1 or 2 nitrogen atoms, specifically, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, and pyridazinyl.

Examples of substitutents for the “optionally substituted nitrogen-bearing heteroaryl groups” of R<sup>6</sup> include:

- (1) halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms),
- (2) alkyl groups (such as linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl groups, and more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, or hexyl),
- (3) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- or alkoxy group- (such as lower alkoxy group, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted alkyl groups (examples of alkyl moieties include linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl; specifically, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, perfluoroethyl, or methoxyethyl),

- (4) alkoxy groups (such as lower alkoxy groups, specifically, C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, and butoxy),
- (5) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- or alkoxy group- (such as lower alkoxy group, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy group, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy)-substituted alkoxy groups (examples of alkoxy moieties include lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, or butoxy; specifically, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, methoxymethoxy, ethoxymethoxy, methoxyethoxy, ethoxyethoxy, methoxypropoxy, or ethoxypropoxy),
- or (6) cyano groups.

Examples of "C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkylenedioxy groups" for R<sup>6</sup> include methylenedioxy, ethylenedioxy, and propylene dioxy.

Examples of "halogen atoms" for R<sup>7</sup> include those given as examples of "halogen atoms" for R<sup>6</sup> above.

Examples of "alkyl groups" for R<sup>7</sup> include those given as examples of "alkyl groups" for R<sup>6</sup> above.

Examples of "haloalkyl groups" for R<sup>7</sup> include those given as examples of "haloalkyl groups" for R<sup>6</sup> above.

Examples of "cycloalkyl groups" for R<sup>7</sup> include those given as examples of "cycloalkyl groups" for R<sup>6</sup> above.

Examples of "alkoxy groups" for R<sup>7</sup> include those given as examples of "alkoxy groups" for R<sup>6</sup> above.

Examples of "haloalkoxy groups" for R<sup>7</sup> include those given as examples of "haloalkoxy groups" for R<sup>6</sup> above.

Examples of "alkyl groups" for R<sup>11</sup> include those given as examples of "alkyl groups" for R<sup>6</sup> above.

Examples of “alkylene chains” in Ra include methylene, ethylene, and propylene.

Examples of “optionally substituted alkyl groups,” “optionally substituted alkoxy groups,” “optionally substituted aryl groups,” and “optionally substituted aryloxy groups” in Rc are the same as the “optionally substituted alkyl groups,” “optionally substituted alkoxy groups,” “optionally substituted aryl groups,” and “optionally substituted aryloxy groups” respectively of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> above.

Examples of “halogen atoms” in R<sup>T</sup> include fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms.

Examples of alkyl groups for the “optionally substituted alkyl groups” of R<sup>T</sup> include linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl groups, and more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, or hexyl.

Examples of substituents for the “optionally substituted alkyl groups” of R<sup>T</sup> include alkoxy carbonyl groups (such as methoxycarbonyl and ethoxycarbonyl).

Examples of alkoxy groups for the “optionally substituted alkoxy groups” of R<sup>T</sup> include lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, and tert-butoxy.

Examples of substituents for the “optionally substituted alkoxy groups” of R<sup>T</sup> include halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms).

Examples of “alkoxy carbonyl groups” for the “optionally substituted alkoxy carbonyl groups” of R<sup>T</sup> include carbonyl groups substituted with C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups (such as methoxy, ethoxy, propoxy, 2-propoxy, butoxy, and tert-butoxy), specifically,

methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, 2-propoxycarbonyl, and tert-butoxycarbonyl.

Examples of substituents for the “optionally substituted alkoxycarbonyl groups” of R<sup>T</sup> include cycloalkyl groups (such as C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub> cycloalkyl groups, specifically, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl).

Examples of saturated heterocyclic groups for the “saturated heterocyclic groups” of R<sup>T</sup> include 5- or 6-member saturated heterocyclic groups that have 1 or 2 oxygen, nitrogen and/or sulfur atoms, specifically, tetrahydrofuranyl and tetrahydropyranly.

Examples of substituents for the “optionally substituted carbamoyl groups” of R<sup>T</sup> include alkyl groups (such as linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, and butyl). Specific examples of “optionally substituted carbamoyl groups” include carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl, ethylmethylcarbamoyl, or methylpropylcarbamoyl.

Two R<sup>T</sup> together representing methylene, ethylene, trimethylene, tetramethylene, or butenylene and bonding with one or two ring-forming carbon atoms to form a new ring means that a spiro ring or bicyclic ring is formed via the same or different carbons.

When R<sup>2</sup> represents -O-TX-O-Ty, the bonding position of phenylene, pyridinediyl, pyrimidinediyl, and thiophenediyl groups as Tx may be any position on an atom permitting such bonding.

Examples of alkyl groups for “optionally substituted alkyl groups” of Ty include linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl groups, and more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, 3-pentyl, or hexyl.

Examples of alkenyl groups for “optionally substituted alkenyl groups” of Ty include C<sub>2</sub> to C<sub>6</sub> alkenyl groups, specifically, vinyl, propenyl, methylpropenyl, butenyl, and

methylbutenyl.

Examples of cycloalkyl groups for “optionally substituted cycloalkyl groups” of Ty include C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub> cycloalkyl groups, specifically, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl.

Examples of cycloalkylalkyl groups for “optionally substituted cycloalkylalkyl groups” of Ty include C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups substituted with C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub> cycloalkyl groups, specifically, cyclopropylmethyl, cyclopropylethyl, cyclopropylpropyl, cyclopropylbutyl, cyclobutylmethyl, cyclobutylethyl, cyclopentylmethyl, and cyclohexylmethyl.

Examples of saturated heterocyclic groups for the “optionally substituted saturated heterocyclic groups” of Ty include 5- or 6-member saturated heterocyclic groups that have 1 or 2 oxygen, nitrogen and/or sulfur atoms, specifically, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, dihydrofurnayl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrodioxothiopyranyl, pyrrolidinyl, piperidyl, piperazyl, imidazolidinyl, oxazolidinyl, and thiazolidinyl.

Examples of substituents for “optionally substituted alkyl groups,” “optionally substituted alkenyl groups,” “optionally substituted cycloalkyl groups,” “optionally substituted cycloalkylalkyl groups,” and “optionally substituted saturated heterocyclic groups” of Ty include the following:

- (1) hydroxyl groups,
- (2) halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms),
- (3) oxo groups,
- (4) cyano groups,
- (5) carboxy groups,
- (6) alkyl groups (such as linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl groups, and more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl,

butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, or hexyl),

(7) alkyl groups (examples of alkyl moieties include linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl) substituted with halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms), alkoxy groups (such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, and tert-butoxy), hydroxyl groups, carboxy groups, alkoxycarbonyl groups (such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, and tert-butoxycarbonyl), and cycloalkoxy groups (such as cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, and cyclohexyloxy), specifically, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, perfluoroethyl, methoxymethyl, hydroxymethyl, carboxymethyl, ethoxycarbonyl, and cyclopropoxymethyl,

(8) alkoxy groups (such as lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, and tert-butoxy),

(9) carbonyl groups substituted with alkoxycarbonyl groups (such as C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups (such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, and tert-butoxy); specifically, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, and tert-butoxycarbonyl),

(10) halogen atom- (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atom)- or cycloalkyl group- (such as C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub> cycloalkyl groups, specifically, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl)-substituted alkoxycarbonyl groups (specifically,

- fluoromethoxycarbonyl, difluoromethoxycarbonyl, trifluoromethoxycarbonyl, fluoroethoxycarbonyl, and cyclopropylmethoxycarbonyl),
- (11) cycloalkoxycarbonyl groups (such as cyclopropyloxycarbonyl),
- (12) saturated heterocyclic group oxycarbonyl groups (such as carbonyl groups substituted with 5- or 6-member saturated heterocyclic group oxy groups with 1 or 2 oxygen, nitrogen and/or sulfur atoms, specifically, tetrahydrofuranyloxycarbonyl or tetrahydropyrananyloxycarbonyl),
- (13) carbamoyl groups,
- (14) optionally alkyl group- (such as methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or butyl)-substituted carbamoyl groups (two substituents of the carbamoyl groups may bond to form an optionally carbon-, nitrogen-, or oxygen-bearing aliphatic heterocycle, such as pyrrolidine, piperidine, or morpholine); specific examples include methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl, pyrrolidinocarbonyl, and morpholinocarbonyl),
- (15) alkyl group- (such as linear or branched lower alkyl groups, specifically, linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups, more specifically, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, and tert-butyl), cycloalkyl group- (such as C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub> cycloalkyl groups, specifically, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl), or alkoxy group- (such as lower alkoxy groups, specifically C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups, more specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, and butoxy)-substituted sulfonylcarbamoyl groups (specifically, methylsulfonylcarbamoyl, cyclopropylsulfonylcarbamoyl, or methoxysulfonyl carbamoyl),
- (16) alkylcarbonyl groups (such as methylcarbonyl),
- (17) alkylsulfonyl groups (such as methylsulfonyl),

- (18) cycloalkylidene groups (such as cyclopropylidene, cyclobutylidene, cyclopentylidene, and cyclohexylidene),
- (19) tetrahydropyranylidene,
- (20) tetrahydropyranyl,
- (21) heteraryl groups (such as groups of 5- to 6-member monocyclic or polycyclic rings, and preferably 5- to 6-member monocyclic heterocyclic groups, with one or more (such as 1 to 4) hetero atoms selected from nitrogen, sulfur, and oxygen atoms, specifically, pyrrolyl, thienyl, furyl, oxazolyl, thiazolyl, isooxazolyl, oxadiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrazyl, pyrimidyl, pyridazyl, triazolyl, triazinyl, and tetrazolyl),
- (22) alkylcarbonylamino groups (such as acetylarnino),
- (23) alkylaminocarbonyloxy groups (such as dimethylaminocarbonyloxy),
- or (24) alkoxy carbonylamino groups (such as methoxycarbonylamino).

Preferred examples of R<sup>1</sup> include hydrogen, methyl, and ethyl, and especially methyl.

Preferred examples of R<sup>3</sup> include halogen atom-substituted phenyl groups, especially 2-chlorophenyl. Other preferred examples of R<sup>3</sup> are 2-chloro-5-fluorophenyl, 2-methyl-5-fluorophenyl, 2-methoxy-5-fluorophenyl, and 2-cyano-5-fluorophenyl.

Preferred examples of R<sup>2</sup> include optionally substituted aryloxy groups, optionally substituted heteroaryloxy groups, and groups represented by the Formulas (T1) through (T6), especially substituted phenyl groups and groups represented by the Formulas (T1) through (T6).

Preferred examples of substituents for substituted phenoxy groups include groups

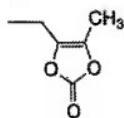
represented by the Formula -O-Ty, especially those substituted at the m-position.

Preferred examples of Ty include substituted alkyl groups, substituted cycloalkyl groups, and optionally substituted cycloalkylalkyl groups.

Examples of preferred substituents for these substituted alkyl groups, substituted cycloalkyl groups, and substituted cycloalkylalkyl groups include halogen atoms (such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms), and alkoxy carbonyl groups (such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, and tert-butoxycarbonyl).

"Prodrugs" include those that are readily hydrolyzed in the body to reproduce the compounds (I) of the present invention, specifically, compounds in which the amino group -NH<sub>2</sub> of the compounds represented by Formula (I) are derived from -NHQ. Here, Q means the following.

(1)



(2) -COR<sup>1</sup><sup>7</sup>

(3) -COO-CR<sup>1</sup><sup>8</sup>(R<sup>1</sup><sup>9</sup>)-OCOR<sup>2</sup><sup>6</sup>

(4) -COOR<sup>2</sup><sup>1</sup>

(Where R<sup>17</sup> is a hydrogen atom, C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl group, or an optionally substituted aryl group such as a phenyl or naphthyl group. R<sup>18</sup> and R<sup>19</sup> are each independently a hydrogen atom or a C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl group. R<sup>20</sup> is a hydrogen atom, C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl group, or an aryl group or benzyl group as noted above. C<sup>21</sup> is a C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl group or benzyl group.)

Preferred examples of Q include the groups of (1) and (3). Preferred groups of (3) include those in which R<sup>18</sup> is a hydrogen atom, R<sup>19</sup> is a hydrogen atom, methyl, or ethyl, and R<sup>20</sup> is a hydrogen atom, methyl or ethyl. These compounds can be produced in the usual manner (such as Med. Chem. 35, 4727 (1992), WO 01/40180). Prodrugs may also be ones which

change back to the original compound under physiological conditions, as described in "Development of Pharmaceuticals, Vol. 7, Molecular Design," pp. 163-198, Hirokawa Shoten, 1990.

Examples of "pharmaceutically acceptable salts" include inorganic acid salts such as hydrochlorides, hydrobromides, sulfates, phosphates, and nitrates, and organic acid salts such as acetates, propionates, oxalates, succinates, lactates, malates, tartrates, citrates, maleates, fumarates, methanesulfonates, benzenesulfonates, p-toluenesulfonates, and ascorbates.

The present invention also includes hydrates and solvates such as ethanol solvates of the compounds represented by Formula (I), prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof in the invention. The present invention furthermore encompasses any tautomers of the compounds (I) of the invention, any existing stereoisomers, and those in any crystal form.

Compounds of the present invention are illustrated by, but are not limited to, the following examples.

No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
1			H	11			CF <sub>3</sub>
2			H	12			CF <sub>3</sub>
3			H	13			CF <sub>3</sub>
4			H	14			CF <sub>3</sub>
5			CH <sub>3</sub>	15			CF <sub>3</sub>
6			CH <sub>3</sub>	16			CF <sub>3</sub>
7			CH <sub>3</sub>	17			CF <sub>3</sub>
8			CH <sub>3</sub>	18			CF <sub>3</sub>
9			CH <sub>3</sub>	19			CF <sub>3</sub>
10			CH <sub>3</sub>	20			CF <sub>3</sub>

No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
21			CF <sub>3</sub>	31			NH <sub>2</sub>
22			CF <sub>3</sub>	32			NH <sub>2</sub>
23			CF <sub>3</sub>	33			NH <sub>2</sub>
24			CF <sub>3</sub>	34			N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
25			CF <sub>3</sub>	35			N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
26			CF <sub>3</sub>	36			N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
27			CF <sub>3</sub>	37			N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
28			CF <sub>3</sub>	38			NHC(=O)CH <sub>3</sub>
29			CF <sub>3</sub>	39			NHC(=O)CH <sub>3</sub>
30			NH <sub>2</sub>	40			NHC(=O)CH <sub>3</sub>

No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
41			NHC(=O)CH <sub>3</sub>	51			CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
42			NHC(=O)CH <sub>3</sub>	52			
43			NHS(=O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	53			
44			NHS(=O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	54			
45			CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	55			OMe
46			CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	56			OMe
47			CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	57			OCF <sub>3</sub>
48			CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	58			OEt
49			CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	59			OEt
50			CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	60			OEt

No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
61				71			
62				72			
63				73			
64				74			
65				75			
66				76			
67				77			
68				78			
69				79			
70				80			

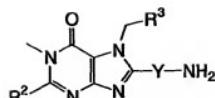
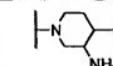
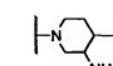
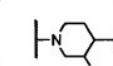
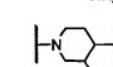
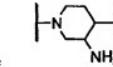
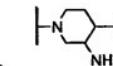
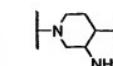
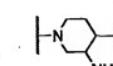
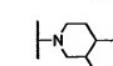
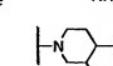
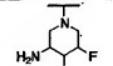
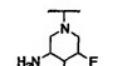
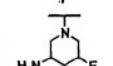
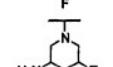
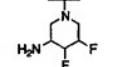
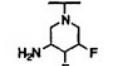
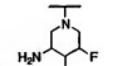
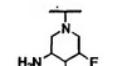
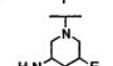
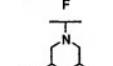
No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
81			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	91			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
82			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	92			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
83			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	93			CF <sub>3</sub> H
84			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	94			CH <sub>3</sub> C(=O)
85			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	95			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
86			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	96			CN
87			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	97			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
88			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	98			CF <sub>3</sub>
89			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	99			CN
90			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	100			CF <sub>3</sub>

No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
101			CF <sub>3</sub> H
102			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
103			CH <sub>2</sub> C(=O)
104			CF <sub>3</sub> H
105			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
106			CF <sub>3</sub>
107			CN
108			CH <sub>2</sub> C(=O)
109			CF <sub>3</sub> H
110			CN
No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
111			CF <sub>3</sub>
112			CN
113			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
114			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
115			CH <sub>2</sub> C(=O)
116			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
117			CF <sub>3</sub>
118			CN
119			CH <sub>2</sub> C(=O)
120			CF <sub>3</sub>

No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
121			CF <sub>3</sub> C(=O)	131			CN
122			CH <sub>2</sub> C(=O)	132			CF <sub>3</sub>
123			CF <sub>2</sub> H	133			CF <sub>2</sub> H
124			CF <sub>3</sub> C(=O)	134			CF <sub>3</sub> C(=O)
125			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	135			CF <sub>2</sub> H
126			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	136			CF <sub>2</sub> H
127			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	137			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
128			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	138			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
129			CF <sub>3</sub>	139			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
130			CH <sub>2</sub> C(=O)	140			CH <sub>2</sub> C(=O)

No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>		No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>1</sup>
141				151			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
142				152			CH <sub>3</sub> C(=O)
143				153			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
144				154			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
145				155			CF <sub>3</sub>
146				156			CH <sub>3</sub> C(=O)
147				157			CN
148				158			CF <sub>3</sub>
149				159			CF <sub>3</sub> C(=O)
150				160			CN

No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>1</sup>
161			CF <sub>3</sub> H	171			CF <sub>3</sub> H
162			CF <sub>3</sub> H	172			CF <sub>3</sub> H
163			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	173			CF <sub>3</sub>
164			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	174			CF <sub>3</sub> H
165			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	175			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
166			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	176			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
167			CF <sub>3</sub>	177			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
168			CN	178			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
169			CH <sub>3</sub> C(=O)	179			CF <sub>3</sub>
170			CF <sub>3</sub> C(=O)	180			CN

			
No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
181			CH <sub>3</sub> C(=O)
182			CF <sub>3</sub> C(=O)
183			CF <sub>2</sub> H
184			CF <sub>2</sub> H
185			CF <sub>2</sub> H
186			CF <sub>2</sub> H
187			CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub>
188			CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
189			CF <sub>3</sub>
190			CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
191			CF <sub>3</sub>
192			CN
193			CH <sub>3</sub> C(=O)
194			CF <sub>3</sub> C(=O)
195			CF <sub>2</sub> H
196			CF <sub>2</sub> H
197			CF <sub>2</sub>
198			CF <sub>2</sub> H
199			CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub>
200			CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	Chemical Structure	No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
201				211			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
202				212			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
203				213			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
204				214			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
205				215			H
206				216			H
207				217			CH <sub>3</sub>
208				218			CH <sub>3</sub>
209				219			CF <sub>3</sub>
210				220			CF <sub>3</sub>

				No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
221			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	226			F
222			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	227			CN
223			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	228			CN
224			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	229			CH <sub>3</sub> C(=O)
225			F	230			CH <sub>3</sub> C(=O)

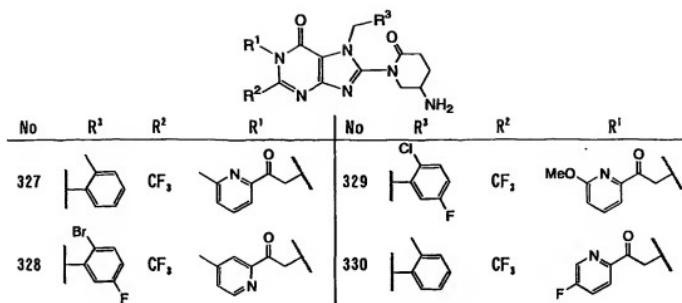
No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
231		CF <sub>3</sub>		241		CN	
232		CF <sub>3</sub>		242		CF <sub>3</sub>	
233		CF <sub>3</sub>		243		CF <sub>3</sub>	
234		CF <sub>3</sub>		244		CF <sub>3</sub>	
235		CF <sub>3</sub>		245		CF <sub>3</sub>	
236		CF <sub>3</sub>		246		CH <sub>3</sub> C(O)	
237		CF <sub>3</sub>		247		CF <sub>3</sub>	
238		CH <sub>3</sub> C(O)		248		CF <sub>3</sub>	
239		CF <sub>3</sub>		249		CF <sub>3</sub>	
240		CF <sub>3</sub>		250		CN	

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	
251		CF <sub>3</sub>	
252		CN	
253		CF <sub>3</sub>	
254		CF <sub>3</sub>	
255		CF <sub>3</sub>	
256		CN	
257		CF <sub>3</sub>	
258		CF <sub>3</sub>	
259		CF <sub>3</sub>	
260		CH <sub>3</sub> C(=O)	
261		CF <sub>3</sub>	
262		CF <sub>3</sub>	
263		CH <sub>3</sub> C(=O)	
264		CF <sub>3</sub>	
265		CF <sub>3</sub>	
266		CF <sub>3</sub>	
267		CF <sub>3</sub>	
268		CF <sub>3</sub>	
269		CF <sub>3</sub>	
270		CN	

No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
271		CF <sub>3</sub>		281		CF <sub>3</sub>	
272		CH <sub>3</sub> C(=O)		282		CN	
273		CF <sub>3</sub>		283		CF <sub>3</sub>	
274		CN		284		CN	
275		CF <sub>3</sub>		285		CF <sub>3</sub>	
276		CF <sub>3</sub>		286		CF <sub>3</sub>	
277		CH <sub>3</sub> C(=O)		287		CH <sub>3</sub> C(=O)	
278		CF <sub>3</sub>		288		CF <sub>3</sub>	
279		CF <sub>3</sub>		289		CF <sub>3</sub>	
280		CF <sub>3</sub>		290		CF <sub>3</sub>	

No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	No			
291		CN	301			
292		CF <sub>3</sub>	302		CF <sub>3</sub>	
293		CF <sub>3</sub>	303		CF <sub>3</sub>	
294		CH <sub>3</sub> C(=O)	304		CF <sub>3</sub>	
295		CF <sub>3</sub>	305		CF <sub>3</sub>	
296		CF <sub>3</sub>	306		CF <sub>3</sub>	
297		CF <sub>3</sub>	307		CF <sub>3</sub>	
298		CF <sub>3</sub>	308		CF <sub>3</sub>	
299		CF <sub>3</sub>	309		CH <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>
300		CN	310		CH <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
311		CH <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	319		CH <sub>3</sub> C(=O)
312		CF <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	320		CH <sub>3</sub> C(=O)
313		CF <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	321		CH <sub>3</sub> C(=O)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
314		CF <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	322		CH <sub>3</sub> C(=O)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
315		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	323		CH <sub>3</sub> C(=O)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
316		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	324		CH <sub>3</sub> C(=O)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
317		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	325		CH <sub>3</sub> C(=O)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
318		CH <sub>3</sub> C(=O)		326		CH <sub>3</sub> C(=O)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>



No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
331		CF <sub>3</sub>		341		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>
332		CF <sub>3</sub>		342		CH <sub>3</sub> C(=O)	
333		CH <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	343		CH <sub>3</sub> C(=O)	
334		CH <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	344		CH <sub>3</sub> C(=O)	
335		CH <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	345		CH <sub>3</sub> C(=O)	
336		CF <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	346		CH <sub>3</sub> C(=O)	
337		CF <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	347		CH <sub>3</sub> C(=O)	
338		CF <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	348		CH <sub>3</sub> C(=O)	
339		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	349		CH <sub>3</sub> C(=O)	
340		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	350		CH <sub>3</sub> C(=O)	

No	R <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>				
				No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
351		F		360		CN	
352		F		361		CN	
353		F		362		H	
354		F		363		H	
355		F		364		H	
356		F		365		H	
357		CN		366		CH <sub>3</sub>	
358		CN		367		CH <sub>3</sub>	
359		CN		368		CH <sub>3</sub>	
				369		CH <sub>3</sub>	

				No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
370		CF <sub>3</sub>		379		F	
371		CF <sub>3</sub>		380		F	
372		F		381		F	
373		F		382		F	
374		F		383		F	
375		F		384		F	
376		F		385		CN	
377		F		386		CN	
378		F		387		CN	

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
388		CN		393		CN	
389		CN		394		CN	
390		CN		395		CN	
391		CN		396		CN	
392		CN		397		CN	

No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>		No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
398				CF <sub>3</sub>			CN
399				CF <sub>3</sub>			CH <sub>2</sub> C(=O)
400				CF <sub>3</sub>			CN
401				CF <sub>3</sub>			CN
402				CF <sub>3</sub>			CN
403				CF <sub>3</sub>			CN
404			CH <sub>2</sub> C(=O)	CF <sub>3</sub>			CN
405			CN	CF <sub>3</sub>			CN
406			CF <sub>3</sub> C(=O)	CF <sub>3</sub>			CN

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
416		CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	426		CH <sub>3</sub> C(=O)	
417		CF <sub>3</sub>		427		CF <sub>3</sub> C(=O)	
418		F		428		CF <sub>3</sub>	
419		CN		429		CF <sub>3</sub>	
420		CF <sub>3</sub>		430		CF <sub>3</sub>	
421		CH <sub>3</sub> C(=O)		431		CF <sub>3</sub>	
422		CN		432		CF <sub>3</sub>	
423		CH <sub>3</sub> C(=O)		433		CF <sub>3</sub>	
424		CN		434		CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
425		CF <sub>3</sub>		435		CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
436		CF <sub>3</sub>		446		CH <sub>3</sub> C(0)	CH <sub>3</sub>
437		CF <sub>3</sub>		447		CN	CH <sub>3</sub>
438		CF <sub>3</sub>		448		CH <sub>3</sub> C(0)	
439		CF <sub>3</sub>		449		CF <sub>3</sub>	
440		CN		450		CH <sub>3</sub> C(0)	
441		CN		451		CN	
442		CH <sub>3</sub> C(0)		452		CF <sub>3</sub>	
443		CH <sub>3</sub> C(0)		453		CN	
444		CH <sub>3</sub> C(0)		454		CH <sub>3</sub> C(0)	
445		CN		455		CF <sub>3</sub>	

No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
456		CH <sub>3</sub> C(=O)		463		CN
457		CN		464		CH <sub>3</sub> C(=O)
458		CH <sub>3</sub> C(=O)		465		CF <sub>3</sub>
459		CF <sub>3</sub>		466		CH <sub>3</sub> C(=O)
460		CH <sub>3</sub> C(=O)		467		CN
461		CN		468		CH <sub>3</sub> C(=O)
462		CF <sub>3</sub>				

No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
469		CH <sub>3</sub> C(=O)	CH <sub>3</sub>	475		CF <sub>3</sub>	
470		CN	CH <sub>3</sub>	476		CN	
471		CH <sub>3</sub> C(=O)		477		CH <sub>3</sub> C(=O)	
472		CF <sub>3</sub>		478		CF <sub>3</sub>	
473		CH <sub>3</sub> C(=O)		479		CH <sub>3</sub> C(=O)	
474		CN		480		CN	

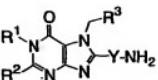
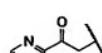
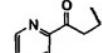
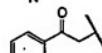
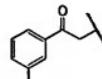
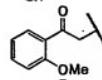
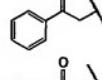
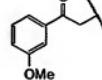
No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Chemical Structure	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Chemical Structure
481		CF <sub>3</sub>		487		CH <sub>3</sub> C(=O)	
482		CN		488		CF <sub>3</sub>	
483		CH <sub>3</sub> C(=O)		489		CH <sub>3</sub> C(=O)	
484		CN		490		CN	
485		CF <sub>3</sub>		491		CF <sub>3</sub>	
486		CN					

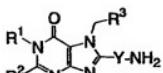
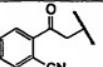
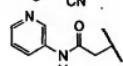
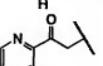
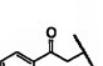
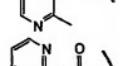
No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
492			CH <sub>3</sub>	504			CH <sub>3</sub>
493			CH <sub>3</sub>	505			CH <sub>3</sub>
494			CH <sub>3</sub>	506			
495				507			CH <sub>3</sub>
496			CH <sub>3</sub>	508			CH <sub>3</sub>
497			CH <sub>3</sub>	509			CH <sub>3</sub>
498			CH <sub>3</sub>	510			CH <sub>3</sub>
499			CH <sub>3</sub>	511			CH <sub>3</sub>
500			CH <sub>3</sub>	512			CH <sub>3</sub>
501			CH <sub>3</sub>	513			CH <sub>3</sub>
502			CH <sub>3</sub>	514			
503			CH <sub>3</sub>	515			

No	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
516				526			
517				527			
518			CH <sub>3</sub>	528			CH <sub>3</sub>
519			CH <sub>3</sub>	529			
520			CH <sub>3</sub>	530			CH <sub>3</sub>
521			CH <sub>3</sub>	531			CH <sub>3</sub>
522			CH <sub>3</sub>	532			
523				533			
524			CH <sub>3</sub>	534			
525			CH <sub>3</sub>	535			

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
536				CH <sub>2</sub>			
537				CH <sub>2</sub>			
538				CH <sub>2</sub>			
539				549			
540				550			
541				551			
542				552			
543				553			
544				554			
545				555			

No	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	
556				566			
557				567			
558				568			
559				569			
560				570			
561				571			
562				572			
563				573			
564				574			
565				575			

No	R <sup>3</sup>	 R <sup>1</sup> -NH <sub>2</sub> Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
576				CH <sub>3</sub>
577				CH <sub>3</sub> OOC(0)CH <sub>2</sub>
578				
579			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OOC(0)	
580			CH <sub>3</sub> OOC(0)	
581			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OOC(0)	CH <sub>3</sub>
582			CH <sub>2</sub> OOC(0)	CH <sub>3</sub>
583			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OOC(0)	
584			CH <sub>3</sub> OOC(0)	
585			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OOC(0)	
586			CH <sub>3</sub> OOC(0)	

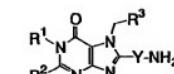
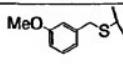
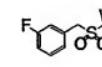
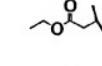
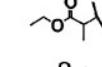
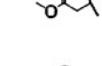
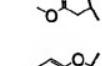
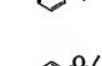
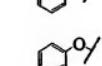
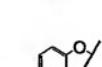
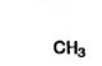
No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>		R <sup>t</sup>	R <sup>1</sup>
587			CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(0)		
588			CH <sub>3</sub> OC(0)		
589			CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(0)		
590			CH <sub>3</sub> OC(0)		CH <sub>3</sub>
591			CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(0)		
592			CH <sub>3</sub> OC(0)		
593			(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> OC(0)		CH <sub>3</sub>
594			CH <sub>3</sub> OC(0)		H
595			CH <sub>3</sub> OC(0)		H
596			(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> OC(0)		H
597					H

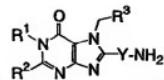
No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
598			CH <sub>3</sub>	609			CH <sub>3</sub>
599			CH <sub>3</sub>	610			CH <sub>3</sub>
600			CH <sub>3</sub>	611			CH <sub>3</sub>
601			CH <sub>3</sub>	612			CH <sub>3</sub>
602			CH <sub>3</sub>	613			CH <sub>3</sub>
603			CH <sub>3</sub>	614			CH <sub>3</sub>
604			CH <sub>3</sub>	615			CH <sub>3</sub>
605			CH <sub>3</sub>	616			CH <sub>3</sub>
606			CH <sub>3</sub>	617			CH <sub>3</sub>
607			CH <sub>3</sub>	618			CH <sub>3</sub>

No	R <sup>3</sup>	Chemical Structure	R <sup>1</sup>
619			CH <sub>3</sub>
620			CH <sub>3</sub>
621			CH <sub>3</sub>
622			CH <sub>3</sub>
623			CH <sub>3</sub>
624			CH <sub>3</sub>
625			CH <sub>3</sub>
626			CH <sub>3</sub>
627			CH <sub>3</sub>
628			CH <sub>3</sub>

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
629			CH <sub>3</sub>
630			CH <sub>3</sub>
631			CH <sub>3</sub>
632			CH <sub>3</sub>
633			CH <sub>3</sub>
634			CH <sub>3</sub>
635			CH <sub>3</sub> OOC(CH <sub>2</sub> )CO
636			CH <sub>3</sub>
637			CH <sub>3</sub>
638			CH <sub>3</sub>
639			CH <sub>3</sub> OOC(CH <sub>2</sub> )CO
640			CH <sub>3</sub>
641			CH <sub>3</sub>
642			CH <sub>3</sub>
643			CH <sub>3</sub>
644			CH <sub>3</sub>
645			CH <sub>3</sub>
646			CH <sub>3</sub>
647			CH <sub>3</sub> OOC(CH <sub>2</sub> )CO
648			CH <sub>3</sub>
649			CH <sub>3</sub>
650			CH <sub>3</sub>
651			CH <sub>3</sub>

No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
652			CH <sub>3</sub>	664			
653				665			CH <sub>3</sub>
654				666			CH <sub>3</sub>
655			CH <sub>3</sub>	667			
656			CH <sub>3</sub> OCC(=O)CH <sub>2</sub>	668			CH <sub>3</sub>
657				669			CH <sub>3</sub>
658			CH <sub>3</sub>	670			CH <sub>3</sub>
659			CH <sub>3</sub> O	671			
660			CH <sub>3</sub> O	672			CH <sub>3</sub> OCC(=O)CH <sub>2</sub>
661			(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHO	673			CH <sub>3</sub>
662			(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHO	674			CH <sub>3</sub> OCC(=O)CH <sub>2</sub>
663			(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO				

No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>		R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
675					CH <sub>3</sub>
676					CH <sub>3</sub>
677					CH <sub>3</sub>
678					CH <sub>3</sub>
679					CH <sub>3</sub>
680					CH <sub>3</sub>
681					CH <sub>3</sub> OOC(=O)CH <sub>2</sub>
682					CH <sub>3</sub> OOC(=O)CH <sub>2</sub>
683					CH <sub>3</sub> OOC(=O)CH <sub>2</sub>
684					(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOC(=O)CH <sub>2</sub>
685				CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OOC(=O)CH <sub>2</sub>
686				CN	CH <sub>3</sub> OOC(=O)CH <sub>2</sub>

No	R <sup>1</sup>		R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
687			CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
688				
689				
690				
691				
692				
693			CH <sub>3</sub> OC(O)	H
694			CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)	H
695			CH <sub>3</sub> OC(O)	H
696			CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)	H
697			(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOC(O)	H

No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
698					H
699					H
700					H
701					H
702					
703					
704					CH <sub>3</sub>
705					CH <sub>3</sub>
706					CH <sub>3</sub>
707					CH <sub>3</sub>
708					CH <sub>3</sub>
709					CH <sub>3</sub>
710					CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>

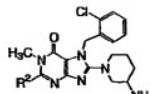
No	R <sup>1</sup>		R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
711				CH <sub>3</sub>
712			CH <sub>3</sub> OC(O)	H
713			CH <sub>3</sub> OC(O)	H
714			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
715			CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
716			CN	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
717				CH <sub>3</sub>
718			CN	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
719			CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
720			CN	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
721			CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
722				CH <sub>3</sub>
723				CH <sub>3</sub>

No	R <sup>1</sup>		R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
724				
725				
726				
727				
728				
729			CN	
730				
731				
732				
733				
734				
735				
736				

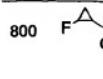
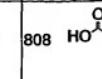
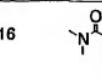
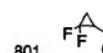
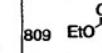
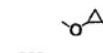
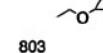
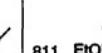
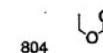
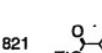
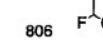
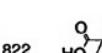
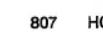
No	R <sup>1</sup>		R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
737				
738			CN	
739			 OMe	
740			 F	
741			CN	
742			CF <sub>3</sub>	
743			 F	
744			 F	
745			CN	
746			CN	
747			CH <sub>3</sub> OC(O)	
748			CH <sub>3</sub> OC(O)	
749			CH <sub>3</sub> OC(O)	

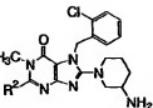
No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
750			CN	
751			CN	
752			CN	
753			CN	
754			CN	
755			CN	
756			CN	
757			CN	
758			CN	
759			CN	
760			CN	
761			CN	
762			CN	

No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
763			CH <sub>3</sub> OOC(O)	
764			MeO-	CH <sub>3</sub> OOC(O)CH <sub>2</sub>
765			MeO-	EtOOC(O)CH <sub>2</sub>
766			CH <sub>3</sub> OOC(O)	
767			F <sub>2</sub> O-	CH <sub>3</sub> OOC(O)CH <sub>2</sub>
768			CH <sub>3</sub> OOC(O)	
769			CH <sub>3</sub> OOC(O)	
770			CH <sub>3</sub> OOC(O)	
771			MeO-	CH <sub>3</sub> OOC(O)CH <sub>2</sub>
772			MeO-	CH <sub>3</sub> OOC(O)CH <sub>2</sub>
773			CH <sub>3</sub> OOC(O)	
774			F <sub>2</sub> O-	CH <sub>3</sub> OOC(O)CH <sub>2</sub>
775			MeO-	

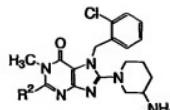


No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
776	<chem>CH3O</chem> -O-	784	F	792	O(F)(F)-O-
777		785		793	
778	<chem>CH3O</chem> -O-	786		794	
779		787		795	
780		788		796	
781		789		797	
782		790		798	
783	<chem>CH3O</chem> -O-	791		799	

No 800		No 808		No 816	
No 801		No 809		No 817	
No 802		No 810		No 818	
No 803		No 811		No 819	
No 804		No 812		No 820	
No 805		No 813		No 821	
No 806		No 814		No 822	
No 807		No 815		No 823	

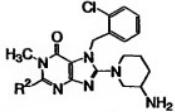
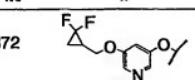
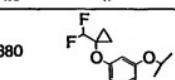
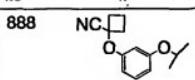
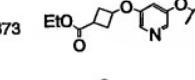
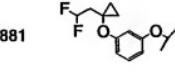
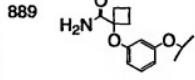
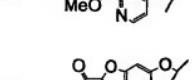
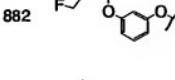
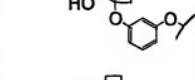
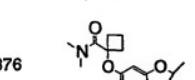
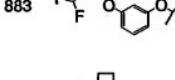
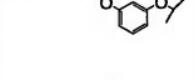
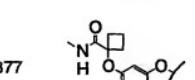
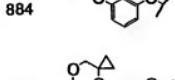
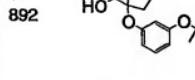
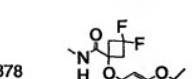
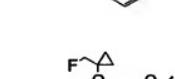
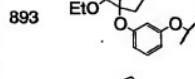
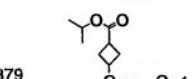
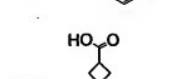
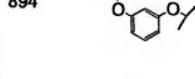
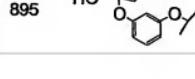


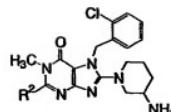
111



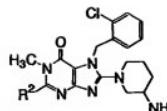
No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
824		832		840	
825		833		841	
826		834		842	
827		835		843	
828		836		844	
829		837		845	
830		838		846	
831		839		847	

848		No		R <sup>2</sup>	No		R <sup>2</sup>
849		856			864		
850		857			865		
851		858			866		
852		859			867		
853		860			868		
854		861			869		
855		862			870		
		863			871		

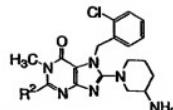
					
No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
872		880		888	
873		881		889	
874		882		890	
875		883		891	
876		884		892	
877		885		893	
878		886		894	
879		887		895	



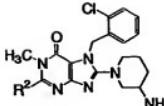
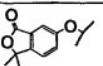
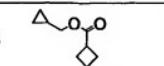
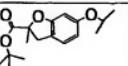
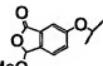
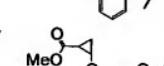
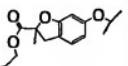
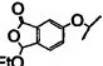
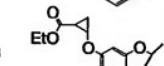
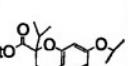
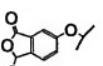
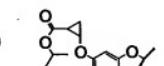
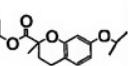
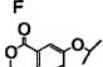
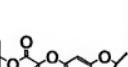
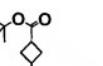
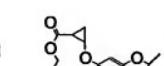
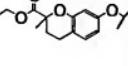
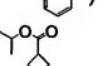
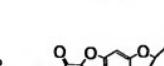
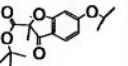
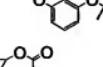
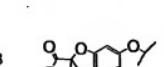
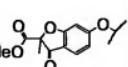
No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
896		904		912	
897		905		913	
898		906		914	
899		907		915	
900		908		916	
901		909		917	
902		910		918	
903		911		919	



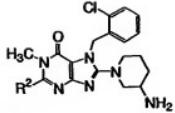
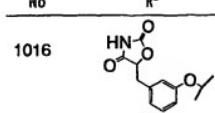
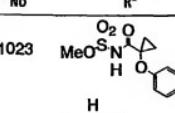
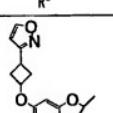
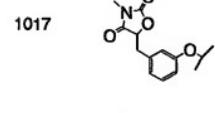
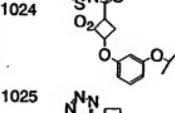
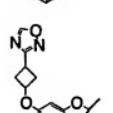
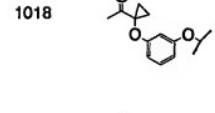
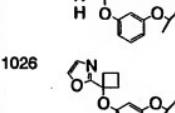
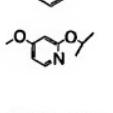
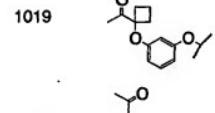
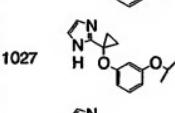
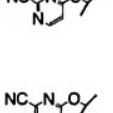
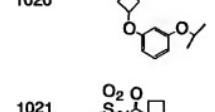
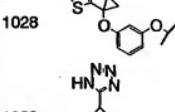
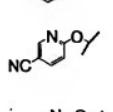
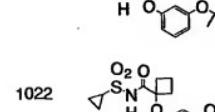
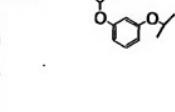
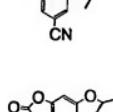
No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
920		928		936	
921		929		937	
922		930		938	
923		931		939	
924		932		940	
925		933		941	
926		934		942	
927		935		943	



No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
944		952		960	
945		953		961	
946		954		962	
947		955		963	
948		956		964	
949		957		965	
950		958		966	
951		959		967	

					
968		976		984	
969		977		985	
970		978		986	
971		979		987	
972		980		988	
973		981		989	
974		982		990	
975		983		991	

992		1000		No	
993		1001		1008	
994		1002		1009	
995		1003		1010	
996		1004		1011	
997		1005		1012	
998		1006		1013	
999		1007		1014	
				1015	

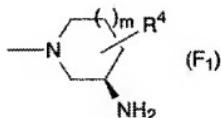
					
No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	
1016		1023		1030	
1017		1024		1031	
1018		1025		1032	
1019		1026		1033	
1020		1027		1034	
1021		1028		1035	
1022		1029		1036	
				1037	

No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
1038		1046	
1039		1047	
1040		1048	
1041		1049	
1042		1050	
1043		1051	
1044		1052	
1045		1053	

No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
1054		1062	
1055		1063	
1056		1064	
1057		1065	
1058		1066	
1059		1067	
1060		1068	
1061		1069	

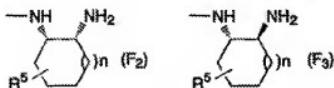
No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
1070			1079		
1071			1080		
1072			1081		
1073			1082		
1074			1083		
1075			1084		
1076			1085		
1077			1086		
1078			1087		
			1088		

Compounds in which the amino group in position 3 has an absolute configuration represented by the following Formula (F<sub>1</sub>) are more desirable in cases where the portion of the above Compound Nos. 1 to 1088 corresponding to Y-NH<sub>2</sub> in section [1] above is a substituted or unsubstituted 3-aminopyrrolidin-1-yl group, substituted or unsubstituted 3-aminopiperidin-1-yl group, or substituted or unsubstituted (3-amino)hexahydroazepin-1-yl group.



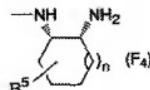
(Where  $m$  and  $R^4$  are defined the same as in item [1] above.)

Compounds in which the groups at positions 1 and 2 have an absolute configuration represented by the following Formulas (F<sub>2</sub>) or (F<sub>3</sub>) are more desirable in cases where the portions in the above Compound Nos. 1 to 1088 corresponding to Y-NH<sub>2</sub> in section [1] above is a substituted or unsubstituted (2-aminocycloalkyl)amino group.



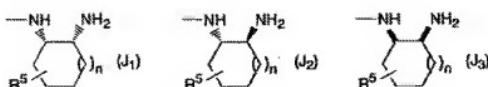
(Where  $n$  and  $R^5$  are defined the same as in section [1])

Compounds in which the amino groups at positions 1 and 2 have an absolute configuration represented by the following Formula ( $E_4$ ) are even more desirable.



(Where  $n$  and  $R^5$  are defined the same as in section [1])

In the following description, the absolute arrangement of amino groups is represented when bonds are represented by solid-line and broken-line wedges, such as in Formulas (J<sub>1</sub>) and (J<sub>2</sub>) below, and the relative arrangement of amino groups (for example, (J<sub>3</sub>) represents ( $\pm$ )-cis) is represented when bonds are represented by bold lines, such as in Formula (J<sub>4</sub>).



(Where  $n$  and  $R^5$  are defined the same as in section [1])

Methods for manufacturing the compounds represented by Formula (I) of the present invention are illustrated by, but are not limited to, the following examples. In this Specification, the following abbreviations are sometimes used for the sake of simplicity.

Boc: tert-butoxycarbonyl group

Cbz: benzyloxycarbonyl group

TBS: tert-butyldimethylsilyl group

Ph: phenyl group

Bn: benzyl group

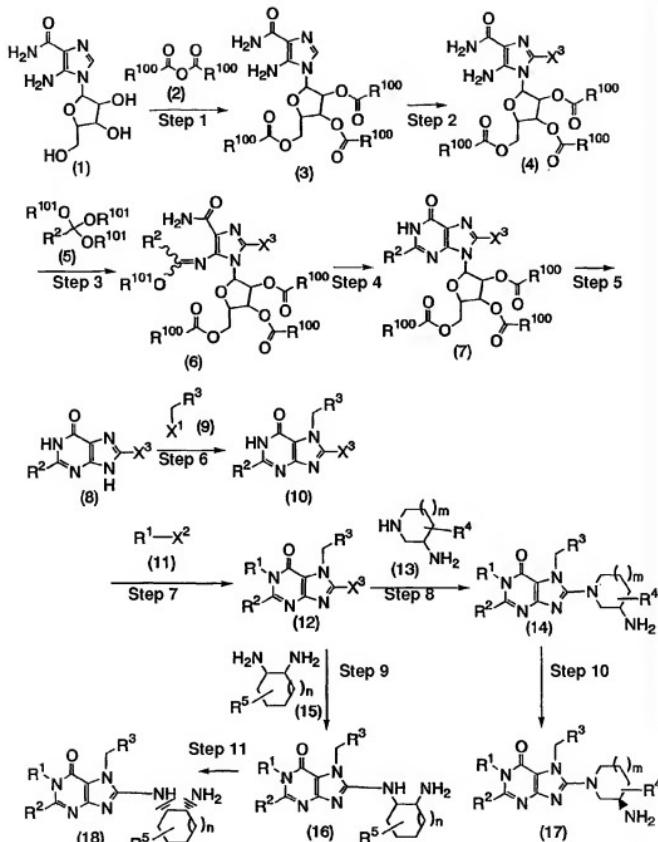
Et: ethyl group

Me: methyl group

The compounds represented by Formula (I) can be synthesized from known compounds by a combination of known synthesis methods. They can be synthesized, for example, by the following methods.

#### Manufacturing Method 1

Compounds, and their salts, represented by Formulas (14), (17), (16), and (18) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.



(Where R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m and n are defined the same as in section [1], X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are leaving groups (such as bromine atoms, chlorine atoms, methanesulfonyloxy, trifluoromethanesulfonyloxy, or p-toluenesulfonyloxy), X<sup>3</sup> is a chlorine or bromine atom,

R<sup>100</sup> is a methyl group, ethyl group, propyl group, 2-propyl group, or phenyl group, and R<sup>101</sup> is a methyl group, ethyl group, propyl group, 2-propyl group, benzyl group, or phenyl group.)

### 1) Step 1

Compound (3) can be produced by a reaction between Compounds (1) and (2) in the presence or absence of additives and the presence of a base in an inert solvent (J. Org. Chem. 39, 3651 (1974), US 3,450,693, etc.). Examples of additives include 4-(dimethylamino)pyridine, and the amount may usually be selected from the range of 0.05 to 0.2 equivalents relative to compound (1). Examples of bases include triethylamine, diisopropylethylamine, tributylamine, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nona-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-ene, pyridine, 4-(dimethylamino)pyridine, and picoline. The amount of base may usually be selected from the range of 3 to 10 equivalents relative to compound (1). Examples of inert solvents include aprotic solvents (such as acetonitrile, N,N-dimethyl formamide, and dimethyl sulfoxide), ether-based solvents (such as diethyl ether, tetrahydrofuran, and 1,4-dioxane), ketones (such as acetone), and mixtures of such solvents, and preferably acetonitrile or dimethyl sulfoxide, etc. When compound (2) is a liquid, compound (2) can also be used as the solvent. The amount of compound (2) may usually be selected in the range of 3 to 10 equivalents relative to compound (1). The reaction temperature may be selected from the range of about 10 to about 80°C.

### 2) Step 2

Compound (4) can be produced by allowing compound (3) to react with N-bromoacetamide or N-chlorosuccinimide in an inert solvent (J. Org. Chem. 39, 3651 (1974), etc.). The amount of the N-bromoacetamide or N-chlorosuccinimide may usually be selected from the range of 1 to 3 equivalents relative to the compound of Formula (3). Examples of inert solvents include aprotic solvents (such as acetonitrile, N,N-dimethyl formamide, and dimethyl sulfoxide), ether-based solvents (such as tetrahydrofuran, 1,4-dioxane and diethyl ether), and mixtures of such solvents, and preferably tetrahydrofuran or

1,4-dioxane, etc. The reaction temperature may be selected from the range of about -30 to about 50°C.

When X<sup>3</sup> in compound (4) is a bromine atom, compound (3) can be allowed to react with bromine aqueous solution in an aqueous solvent (J. Org. Chem. 33, 1070 (1968), etc.) The bromine aqueous solution may be prepared with a bromine: water volumetric ratio in the range of 0.1:100 to 5:100. The amount of the bromine aqueous solution may usually be selected from the range of 1 to 2 equivalents (molar ratio) relative to the compound of Formula (3). The reaction temperature may be selected from the range of about 10 to about 50°C.

#### 3) Step 3

Compound (6) can be produced by a reaction between compound (4) and compound (5) in the presence of an organic acid in an inert solvent. Examples of inert solvents include aprotic solvents (such as acetonitrile, N,N-dimethyl formamide, and dimethyl sulfoxide), and preferably N,N-dimethyl formamide, etc. Examples of organic acids include acetic acid, propionic acid, and formic acid, and preferably acetic acid, etc. The organic acid can be used as solvent, and the amount may usually be selected from the range of a volumetric ratio of about 0.5 to 1.5 relative to the inert solvent. The reaction temperature may be selected from the range of about 50 to about 150°C. Compound (5) can be a commercially available product or produced by a well known method. Specifically, it can be produced by the method given in "Course in New Experimental Chemistry, Vol. 14: Organic Compound Synthesis and Reaction Solution (II)" (Ed. Chemical Society of Japan, Maruzen).

#### 4) Step 4

Compound (7) can be produced by a reaction between compound (6) and a base in an inert solvent. Examples of bases include potassium tert-butoxide, sodium tert-butoxide, cesium carbonate, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium phenoxide, potassium phenoxide, and sodium hydride. The amount of the base may usually be selected from the range of 1 to 5 equivalents relative to compound (6). Examples of inert solvents include tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, N,N-dimethyl formamide, and mixtures of such solvents. The reaction temperature may be selected from the range of about 10 to about 50°C.

## 5) Step 5

Compound (8) can be produced by a reaction between compound (7) and an acid in acetic anhydride. Examples of acids include phosphoric acid, sulfuric acid, and hydrochloric acid, and preferably phosphoric acid, etc. The amount of acid may normally be selected from the range of 0.05 to 10 equivalents relative to compound (7). The reaction temperature may be selected from the range of about 50 to about 130°C.

## 6) Step 6

Compound (10) can be produced by a reaction between compound (8) and compound (9) in the presence or absence of a base in an inert solvent (J. Heterocycl. Chem. 37, 1033 (2000), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 13, 1833 (1999), J. Med. Chem. 38, 3838 (1955), etc.). The amount of compound (9) may normally be selected from the range of 1 to 3 equivalents relative to the compound of Formula (8). Examples of bases include alkali carbonates (such as potassium carbonate, sodium carbonate, potassium bicarbonate, and sodium bicarbonate), alkali hydrides (such as sodium hydride and potassium hydride), and alkali hydroxides (such as potassium hydroxide and sodium hydroxide), and preferably potassium carbonate. The amount of the base may normally be selected from the range of 1 to 5 equivalents relative to compound (8). Examples of inert solvents include aprotic solvents (such as N,N-dimethyl formamide or dimethyl sulfoxide), ether-based solvents (such as diethyl ether, tetrahydrofuran, or 1,4-dioxane), ketones (such as acetone), or mixtures of such solvents, and preferably N,N-dimethyl formamide, dimethyl sulfoxide, etc. The reaction temperature may be selected from the range of about 10 to about 120°C.

By-products in which the R<sup>3</sup>CH<sub>2</sub> group is introduced to a different nitrogen atom are commonly produced during the production of Compound (10), but the by-products can be readily eliminated through common methods of purification.

## 7) Step 7

Compound (12) can be produced by a reaction between compound (10) and compound (11) in the presence of a base in an inert solvent. The amount of compound (11) may normally be selected from the range of 1 to 3 equivalents relative to compound (10). Examples of bases include alkali carbonates (such as potassium carbonate, sodium

carbonate, potassium bicarbonate, and sodium bicarbonate), alkali hydroxides (such as potassium hydroxide and sodium hydroxide), alkali hydrides (such as sodium hydride and potassium hydride), and alkoxyalkalis (such as t-butoxypotassium), and preferably potassium carbonate or sodium carbonate, etc. The amount of the base may normally be selected from the range of 1 to 5 equivalents relative to compound (10). Examples of inert solvents include aprotic solvents (such as N,N-dimethyl formamide or dimethyl sulfoxide), ether-based solvents (such as diethyl ether, tetrahydrofuran, or 1,4-dioxane), ketones (such as acetone), or mixtures of such solvents, and preferably N,N-dimethyl formamide, etc. The reaction temperature may be selected from the range of about 10 to about 100°C.

#### 8) Step 8

Compound (14) can be produced by a reaction between compound (12) and compound (13) in the presence or absence of a base and in the presence or absence of additives in an inert solvent. Examples of additives include 4-(dimethylamino)pyridine. Examples of bases include diisopropylethylamine, triethylamine, pyridine, N-methylmorpholine, or 1-methylpyridine, and preferably diisopropylethylamine or triethylamine, etc. The amount of base may usually be selected from the range of 1 to 10 equivalents relative to compound (12). Examples of inert solvents include alcohol-based solvents (such as ethanol, methanol, and 2-propanol), ether-based solvents (such as 1,4-dioxane), or mixtures of such solvents. The reaction temperature may be selected from the range of about 50 to about 200°C. The reaction can also be carried out in a sealed container such as an autoclave.

Compound (14) in which R<sup>1</sup> is a hydrogen atom can be produced by the same method as above using compound (10) as starting material.

#### 9) Step 9

Compound (16) can be produced by a reaction between compound (12) and compound (15) in the presence or absence of a base and in the presence or absence of additives in an inert solvent. Examples of additives include 4-(dimethylamino)pyridine. Examples of bases include diisopropylethylamine, triethylamine, pyridine, and N-methylmorpholine, and preferably diisopropylethylamine, etc. The amount of base

may usually be selected from the range of 1 to 10 equivalents relative to compound (12). Examples of inert solvents include N-methyl-2-piperidone, N-methyl-2-pyrrolidinone, alcohol-based solvents (such as ethanol, methanol, and 2-propanol), N,N-dimethyl formamide, toluene, or mixtures of such solvents, and preferably N-methyl-2-piperidone and N-methyl-2-pyrrolidinone. The reaction temperature may be selected from the range of about 50 to about 200°C. The reaction can also be carried out in a sealed container such as an autoclave.

Compound (16) in which R<sup>1</sup> is a hydrogen atom can be produced by the same method as above using compound (10) as starting material.

#### 10) Step 10

Compound (17) can be produced by optical resolution of compound (14). As a method of optical resolution, for example, compound (14) can be converted to a salt with an optically active acid (for example, a monocarboxylic acid such as mandelic acid, N-benzyloxyalanine, or lactic acid, a dicarboxylic acid such as tartaric acid, o-isopropylidenetartaric acid, or malic acid, or a sulfonic acid such as camphorsulfonic acid or bromocamphorsulfonic acid) in an inert solvent (for example, alcohol-based solvents such as methanol, ethanol, and 2-propanol, ether-based solvents such as diethyl ether, ester-based solvents such as ethyl acetate, hydrocarbon-based solvents such as toluene, and acetonitrile, or mixtures of such solvents). The temperature for forming the salt may range from room temperature to the boiling point of the solvent. The temperature is preferably increased to around the boiling point of the solvent in order to increase the optical purity. The yield can be increased through cooling as needed before the precipitated salt is filtered off. The amount of optically active acid may normally be selected from the range of about 0.5 to about 2.0 equivalents, and preferably around 1 equivalent, relative to the base. The crystals can be recrystallized as needed in an inert solvent (for example, alcohol-based solvents such as methanol, ethanol, and 2-propanol, ether-based solvents such as diethyl ether, ester-based solvents such as ethyl acetate, hydrocarbon-based solvents such as toluene, and acetonitrile, or mixtures of such solvents), allowing an optical active salt of high purity to be obtained. The resulting salt can be treated with a base in the usual manner as needed to obtain the free form. Compound (14) can also be fractioned using a commercially available chiral column to

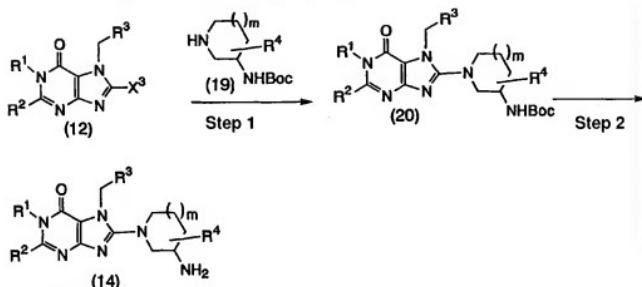
produce compound (17).

### 11) Step 11

Compound (18) can be produced from compound (16) by the same method as in Step 10 in Manufacturing Method 1 above.

### Manufacturing Method 2

Compound (14) can be produced in the following manner when using compound (19) in which the compound (13) amino group in position 3 is protected.



(Where R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, and m are defined the same as in section [1], and X<sup>3</sup> is the same as described in Manufacturing Method 1.)

### 1) Step 1

Compound (20) can be produced from compound (12) in by the same method as in Step 8 of Manufacturing Method 1.

Compound (20) in which R<sup>1</sup> is a hydrogen atom can be produced by the same method as above using compound (10) described in Manufacturing Method 1 as starting material.

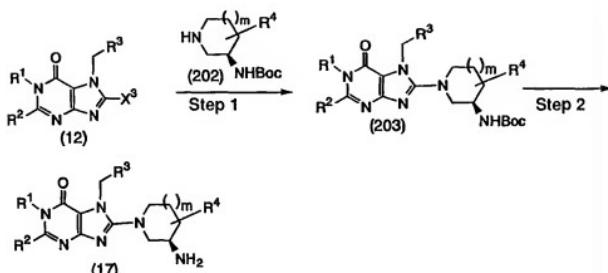
### 2) Step 2

Compound (14) can be produced by protecting the Boc group of compound (20) in the presence of an acid in an inert solvent. Examples of acids include hydrochloric acid, sulfuric acid, and trifluoroacetic acid, and preferably trifluoroacetic acid, etc. The amount of acid used may normally be selected from the range of 1 to an excess amount relative to compound (20). Examples of inert solvents include halohydrocarbon-based solvents

(such as dichloromethane, dichloroethane, or chloroform), ether-based solvents (such as 1,4-dioxane), or mixtures of such solvents. The reaction temperature may be selected from the range of about -20 to about 30°C.

#### Manufacturing Method 3

Compound (17) can be produced in the following manner when using compound (202) in which the compound (13) amino group in position 3 is protected.



(Where R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, and m are defined the same as in section [1], and X<sup>3</sup> is the same as described in Manufacturing Method 1.)

##### 1) Step 1

Compound (203) can be produced from compound (12) by the same method as in Step 8 of Manufacturing Method 1.

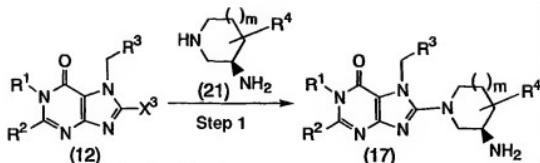
Compound (203) in which R<sup>1</sup> is a hydrogen atom can be produced by the same method as above using compound (10) described in Manufacturing Method 1 as starting material.

##### 2) Step 2

Compound (17) can be produced from compound (203) by the same method as in Step 2 of Manufacturing Method 2.

#### Manufacturing Method 4

Compound (17) described in Manufacturing Method 1 can be produced in the following manner using optically active compound (21).



(Where  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , and  $m$  are defined the same as in section [1], and  $X^3$  is the same as described in Manufacturing Method 1.)

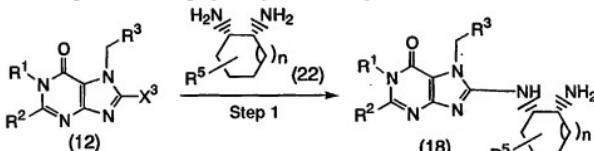
### 1) Step 1

Compound (17) can be produced from compound (12) by the same method as in Step 8 of Manufacturing Method 1.

Compound (17) in which R<sup>1</sup> is a hydrogen atom can be produced by the same method as above using compound (10) described in Manufacturing Method 1 as starting material.

## Manufacturing Method 5

Compound (18) described in Manufacturing Method 1 can be produced in the following manner using optically active compound (22).



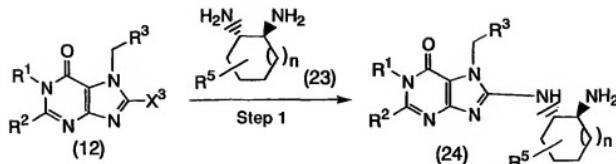
(Where  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ , and  $n$  are defined the same as in section [1], and  $X^3$  is the same as described in Manufacturing Method 1.)

#### 1) Step 1

Compound (18) can be produced from compound (12) by the same method as in Step 9 of Manufacturing Method 1.

#### Manufacturing Method 6

Compound (24) can be produced in the following manner when using optically active compound (23).



(Where  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ , and  $n$  are defined the same as in section [1], and  $X^3$  is the same as described in Manufacturing Method 1.)

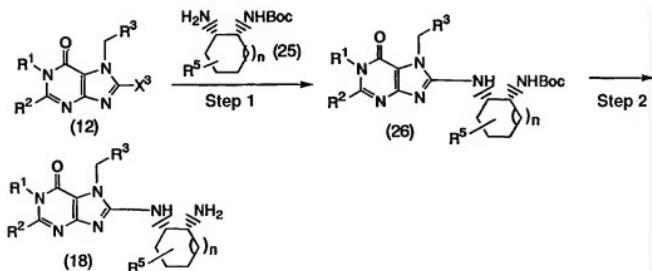
### 1) Step 1

Compound (24) can be produced from compound (12) by the same method as in Step 9 of Manufacturing Method 1.

Compound (24) in which  $R^1$  is a hydrogen atom can be produced by the same method as above using compound (10) described in Manufacturing Method 1 as starting material.

### Manufacturing Method 7

Compound (18) described in Manufacturing Method 1 can be produced in the following manner using optically active compound (25).



(Where  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ , and  $n$  are defined the same as in section [1], and  $X^3$  is the same as described in Manufacturing Method 1.)

### 1) Step 1

Compound (26) can be produced from compound (12) by the same method as in Step 9 of Manufacturing Method 1.

Compound (26) in which  $R^1$  is a hydrogen atom can be produced by the same method

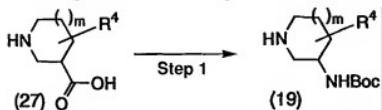
as above using compound (10) described in Manufacturing Method 1 as starting material.

### 2) Step 2

Compound (18) can be produced from compound (26) by the same method as in Step 2 of Manufacturing Method 2.

#### Manufacturing Method 8

Compound (19) can be produced in the following manner, for example,



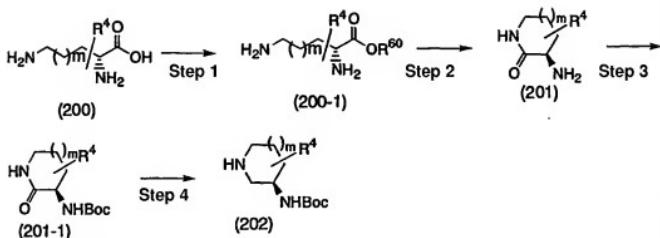
(Where  $R^4$  and  $m$  are defined the same as in section [1].)

### 1) Step 1

Compound (19) can be produced from compound (27) in the same manner as methods of production noted in the literature (such as J. Org. Chem. 58, 879 (1993)).

#### Manufacturing Method 9

Compound (202) can be produced in the following manner, for example.



(Where R<sup>4</sup> and m are the same as in section [1], and R<sup>60</sup> is a methyl group or ethyl group.)

### 1) Step 1

Compound (201) can be produced by allowing compound (200) to react with thionyl chloride in an alcohol-based solvent. Examples of alcohol-based solvent include

methanol and ethanol. The amount of thionyl chloride may normally be selected from the range of 2 to 10 equivalents relative to compound (200). The reaction temperature may be selected from the range of about -90 to about 30°C.

2) Step 2

Compound (201) can be produced by allowing compound (200-1) to react with a base in an aqueous solvent. Examples of bases include sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, sodium carbonate, and potassium carbonate. The reaction temperature may be selected from the range of about 30 to about 100°C.

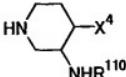
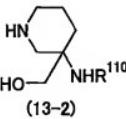
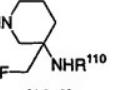
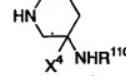
3) Step 3

Compound (201-1) can be produced from compound (201) by the same methods noted in the literature (such as Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)).

4) Step 4

Compound (202) can be produced by allowing compound (201-1) to react with a reducing agent in an inert solvent. Examples of reducing agents include lithium aluminum hydride or diborane. Examples of inert solvents include tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, or mixtures of such solvents. The reaction temperature may be selected from the range of about -20 to about 40°C when using lithium aluminum hydride, for example, and the range of about 50 to about 80°C when using diborane.

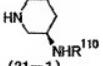
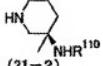
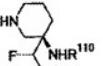
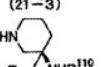
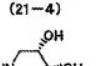
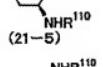
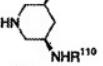
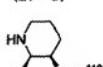
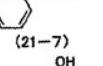
The synthesis of compounds (13-1A) to (13-4C) is given as a specific example of compound (13). Compounds (13-1A) to (13-4C) include pharmaceutically acceptable salts.

Compound	Manufacturing Method
	WO 02/48138 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
(13-1A): $X^4 = \text{CH}_3$ (13-1B): $X^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ (13-1C): $X^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (13-1D): $X^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ (13-1E): $X^4 = \text{H}$	
	J. Org. Chem. 44, 2732 (1979) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
	A method such as that described in J. Org. Chem. 44, 3872 (1979) or J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) may be used when compound (13-2) is the starting material
	Arch. Pharm. 322, 499 (1989) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
(13-4A): $X^4 = \text{CH}_3$ (13-4B): $X^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ (13-4C): $X^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	

(Where R¹¹⁰ is a hydrogen atom, Boc, or Cbz.)

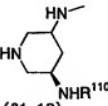
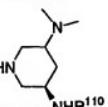
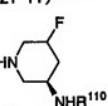
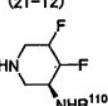
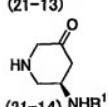
A commercially available product can be used for the hydrochloride of compound (13-1E). Compound (13) can also be synthesized by a well known method from substituted DL-ornithine. Specific examples include the methods noted in the literature (such as Comprehensive Organic transformation, R.C. Larock, VCH publisher Inc., (1989)).

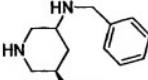
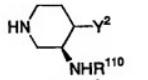
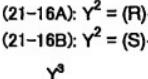
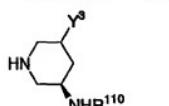
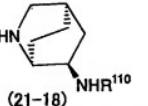
The synthesis of compounds (21-1) to (21-9) is given as specific examples of compound (21). Compounds (21-1) to (21-9) include pharmaceutically acceptable salts.

Compound	Manufacturing Method
 (21-1)	WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (21-2)	Int. J. Peptide Protein Res. 40, 119 (1992) WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (21-3)	US 4413141 WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (21-4)	Tetrahedron: Asymmetry 8, 327 (1997) WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (21-5)	Tetrahedron: Asymmetry 11, 567 (2000) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (21-6)	Chem. Eur. J. 6, 2830 (2000) WO 00/26332 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (21-7)	Domestic Announcement 2002-525325 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (21-8)	Bull. Chem. Soc. Jpn. 53, 2605 (1980) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (21-9)	A method such as that described in J. Am. Chem. Soc. 80, 2584 (1958), Chem. Soc PT1 499 (1972), or J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) may be used when compound (21-8) is the starting material

(Where R¹¹⁰ is a hydrogen atom, Boc, or Cbz.)

The synthesis of compounds (21-10) to (21-18) is given as specific examples of compound (21). Compounds (21-10) to (21-18) include pharmaceutically acceptable salts.

Compound	Manufacturing Method
 (21-10)	A method such as that described in J. Chem. Soc. Chem. Commun. 611 (1981), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) may be used when the starting material is compound (21-6) ( $R^{110}$ is a hydrogen atom)
 (21-11)	A method such as that described in J. Chem. Soc. Chem. Commun. 611 (1981), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) may be used when the starting material is compound (21-6) ( $R^{110}$ is a hydrogen atom)
 (21-12)	A method such as that described in J. Org. Chem. 44, 3872 (1979), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) may be used when the starting material is compound (21-8)
 (21-13)	A method such as that described in J. Org. Chem. 44, 3872 (1979), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) may be used when the starting material is compound (21-5)
 (21-14)	A method such as that described in Bull. Chem. Soc. Jpn. 64, 2857 (1991), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) may be used when the starting material is compound (21-8)

Compound	Manufacturing Method
 (21-15)	A method such as that described in Tetrahedron Lett. 40, 5809(1999), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) may be used when the starting material is compound (21-6) ( $R^{110}$ is a hydrogen atom)
 (21-16A): $Y^2 = (R)-C_6H_5$  (21-16B): $Y^2 = (S)-C_6H_5$	J. Med. Chem. 35, 833 (1992) "Comprehensive Organic transformation", R.C. Larock, VCH publisher Inc., 1989, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (21-17A): $Y^3 = \text{NHS(O)}_2\text{CH}_3$ (21-17B): $Y^3 = \text{NHC(O)}\text{CH}_3$ (21-17C): $Y^3 = \text{NHC(O)}\text{C}_6\text{H}_5$ (21-17D): $Y^3 = \text{N}(\text{CH}_3)\text{C(O)}\text{CH}_3$	A method such as that described in "Comprehensive Organic transformation", R.C. Larock, VCH publisher Inc., 1989, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) may be used when the starting material is compound (21-6) ( $R^{110}$ is a hydrogen atom)
 (21-18)	WO 02/068420 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)

(Where  $R^{110}$  is a hydrogen atom, Boc, or Cbz.)

The synthesis of compounds (21-1A) to (21-1H) is given as specific examples of compound (21). Compounds (21-1A) to (21-1H) include pharmaceutically acceptable salts.

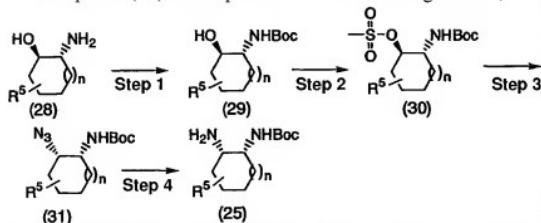
Compound	Manufacturing Method
(21-1A): $Y^4 = 2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$	A method such as that described in "Comprehensive Organic transformation", R.C. Larock, VCH publisher Inc., 1989
(21-1B): $Y^4 = 3\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$	J. Org. Chem. 66, 3593 (2001), J. Prakt. Chem. 342, 421 (2000), Tetrahedron Lett. 36, 5611 (1994), J. Org. Chem. 53, 5143 (1988), Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 1281 (2001), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
(21-1C): $Y^4 = 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$	
(21-1D): $Y^4 = 2\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$	
(21-1E): $Y^4 = 3\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$	
(21-1F): $Y^4 = 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$	
(21-1G): $Y^4 = \text{C}_6\text{H}_5$	may be used when the starting material is compound (21-14)
(21-1H): $Y^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	

(Where  $R^{110}$  is a hydrogen atom, Boc, or Cbz.)

Compound (21) can be synthesized from substituted D-ornithine by well known methods. Specific examples are noted in the literature (such as Comprehensive Organic transformation, R.C. Larock, VCH publisher Inc., (1989)).

#### Manufacturing Method 10

Compound (25) can be produced in the following manner, for example.



(Where  $R^5$  and n is the same as in section [1].)

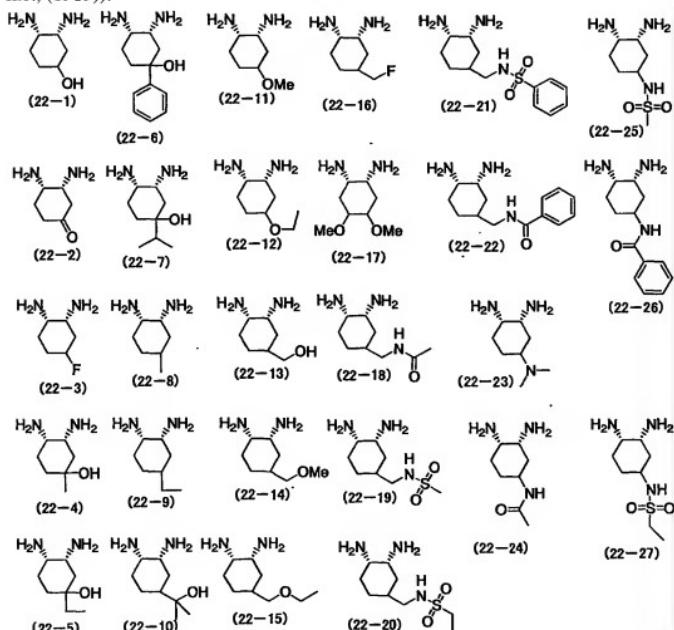
##### 1) Step 1

Compound (29) can be produced from compound (28) by the same methods noted in the literature (such as Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)). Compound (28) can be produced by the same method as noted in J. Org. Chem. 50, 4154 (1985).

## 2) Steps 2 to 4

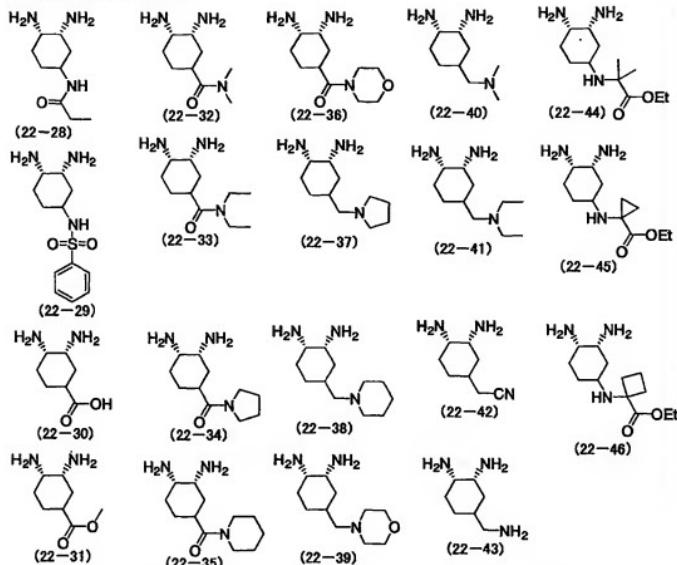
Compound (25) can be synthesized from compound (29) by the same methods as noted in the literature (such as Comprehensive Organic transformation, R.C. Larock, VCH publisher Inc., (1989)).

The synthesis of compounds (22-1) to (22-27) is given as specific examples of compound (22). Compounds (22-1) to (22-27) include pharmaceutically acceptable salts. Compounds (22-1) to (22-27) can be produced by methods noted in the literature (such as WO 01/74774 and Comprehensive Organic transformation, R.C. Larock, VCH Publisher Inc., (1989)).



The synthesis of compounds (22-28) to (22-46) is given as specific examples of compound (22). Compounds (22-28) to (22-46) include pharmaceutically acceptable

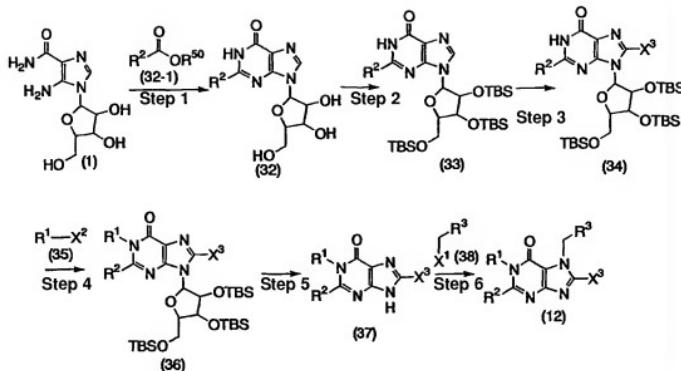
salts. Compounds (22-28) to (22-46) can be produced by methods noted in the literature (such as WO 01/74774 and Comprehensive Organic transformation, R.C. Larock, VCH publisher Inc., (1989)).



Commercially available products can be used for compounds (15) and (23).

#### Manufacturing Method 11

Compound (12) described in Manufacturing Method 1 can be produced in the following manner, for example.



(Where R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, and R<sup>3</sup> are the same as in section [1], X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, and X<sup>3</sup> are the same as in Manufacturing Method 1, and R<sup>50</sup> is a methyl group, ethyl group, propyl group, 2-propyl group, benzyl group, or phenyl group.)

### 1) Step 1

Compound (32) can be produced by a reaction between compound (1) and compound (32-1) in the presence of a base in an inert solvent. Examples of bases include sodium methoxide and sodium ethoxide. The amount of compound (32-1) may normally be selected from the range of 5 to 30 equivalents relative to compound (1). Examples of inert solvents include ethanol and methanol. The reaction temperature may be selected from the range of about 30 to about 100°C.

### 2) Step 2

Compound (33) can be produced by a reaction between compound (32) and tert-butyl dimethylsilylchloride in the presence of a base and in the presence or absence of additives in an inert solvent. Examples of additives include 4-(dimethylamino)pyridine, and the amount may usually be selected from the range of 0.05 to 0.5 equivalents relative to compound (32). Examples of bases include imidazole. The amount of base may usually be selected from the range of 3 to 20 equivalents relative to compound (32). The amount of tert-butyl dimethylsilylchloride may normally be selected from the range of 3 to 6

equivalents relative to compound (32). Examples of inert solvents include N,N-dimethyl formamide, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, dichloromethane, or mixtures of such solvents, and preferably N,N-dimethyl formamide. The reaction temperature may be selected from the range of about 10 to about 40°C.

3) Step 3

Compound (34) can be produced by a reaction between compound (33) and a base in an inert solvent, followed by a reaction with a halogenating agent. The amount of base may normally be selected from the range of 2 to 5 equivalents relative to compound (33). The amount of the halogenating agent may normally be selected from the range of 3 to 6 equivalents relative to compound (33). Examples of bases include lithium diisopropylamide, n-butyl lithium, sec-butyl lithium, and tert-butyl lithium; and preferably tert-butyl lithium. Examples of halogenating agents include dibromotetrafluoroethane, dirometetrachloroethane, bromine, N-bromosuccinimide, or N-chlorosuccinimide, and preferably dibromotetrafluoroethane. Examples of inert solvents include tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,4-dioxane, or mixtures of such solvents, and preferably tetrahydrofuran. The reaction temperature during the reaction with the base may be selected from the range of about -100 to about 25°C. The reaction temperature can also be increased within that range. The reaction temperature during the reaction with the halogenating agent may be selected from the range of about -10 to about 25°C and may also be increased within that range.

4) Step 4

Compound (36) can be produced from compound (34) in the same manner as in Step 7 of Manufacturing Method 1.

5) Step 5

Compound (37) can be produced from compound (36) in the same manner as in Step 5 of Manufacturing Method 1.

6) Step 6

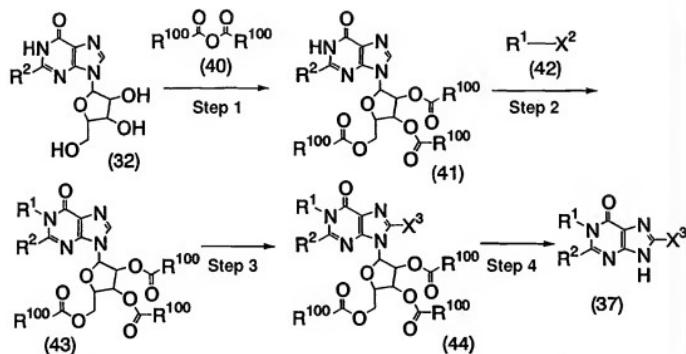
Compound (12) can be produced from compound (37) in the same manner as in Step

### 6 of Manufacturing Method 1.

By-products in which the R<sup>3</sup> CH<sub>2</sub> group is introduced to a different nitrogen atom are commonly produced during the production of Compound (12), but the by-products can be readily eliminated through common methods of purification, specifically, methods noted in the literature (such as J. Med. Chem., 32, 218 (1989)).

### Manufacturing Method 12

Compound (37) of Manufacturing Method 11 can be produced in the following manner, for example.



(Where R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are the same as in section [1], and X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, and R<sup>100</sup> are the same as in Manufacturing Method 1.)

#### 1) Step 1

Compound (41) can be produced from compound (32) in the same manner as in Step 1 of Manufacturing Method 1.

#### 2) Step 2

Compound (43) can be produced from compound (41) in the same manner as in Step 7 of Manufacturing Method 1.

#### 3) Step 3

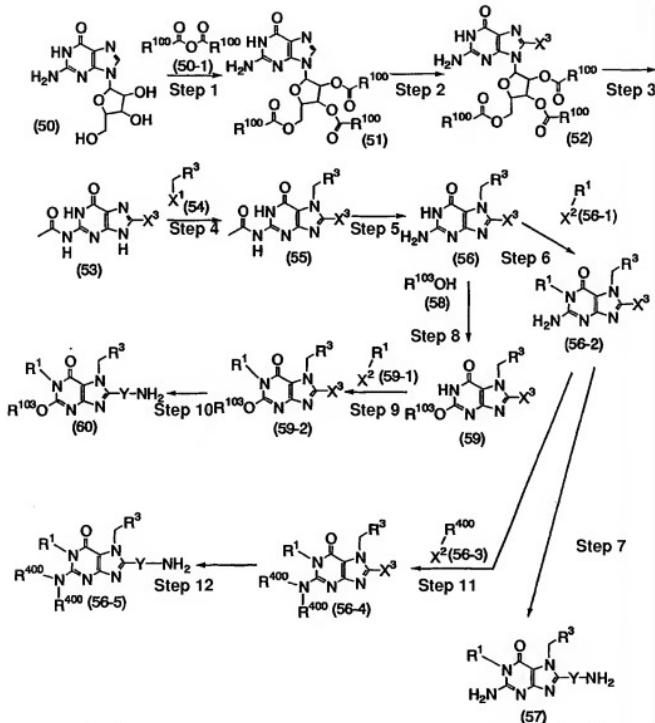
Compound (44) can be produced from compound (43) in the same manner as in Step 2 of Manufacturing Method 1.

#### 4) Step 4

Compound (37) can be produced from compound (44) in the same manner as in Step 5 of Manufacturing Method 1.

#### Manufacturing Method 13

Compounds, and their salts, represented by Formulas (56-5), (57), and (60) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.



(Where  $R^1$ ,  $R^3$ , and  $Y$  are defined as in section [1],  $R^{100}$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ , and  $X^3$  are the same as in Manufacturing Method 1,  $R^{103}O$  represents the "optionally substituted alkoxy

groups" of R<sup>2</sup> in section [1], and R<sup>400</sup> represents alkyl groups given as examples of substituents for the "optionally substituted amino groups" of R<sup>2</sup> in section [1].)

1) Step 1

Compound (51) can be produced in the same manner as noted in the literature (such as Synthesis 385 (1986)). Compound (50) can also be a commercially available product.

2) Step 2

Compound (52) can be obtained from compound (51) in the same manner as in Step 2 in Manufacturing Method 1.

3) Step 3

Compound (53) can be obtained from compound (52) in the same manner as in Step 5 in Manufacturing Method 1.

4) Step 4

Compound (55) can be produced from compound (53) in the same manner as noted in the literature (such as Synthesis 775 (1999)). By-products in which the R<sup>3</sup>CH<sub>2</sub> group is introduced to a different nitrogen atom are commonly produced during the production of Compound (55), but the by-products can be readily eliminated through common methods of purification.

5) Step 5

Compound (56) can be produced by a reaction between compound (55) and inorganic amine in an inert solvent. Examples of organic amines include methylamine, dimethylamine, ethylamine, and diethylamine. The amount of the organic amine may normally be selected from the range of 10 to 200 equivalents relative to compound (55). Examples of inert solvents include alcohol-based solvents such as methanol, ethanol, or 2-propanol, and preferably ethanol. The reaction temperature may be selected from the range of about 0 to about 40°C.

6) Step 6

Compound (56-2) can be produced from compound (56) in the same manner noted in the literature (such as Tetrahedron 58, 3361 (2002), J. Med. Chem., 34, 2380 (1991), Tetrahedron Letters 34, 4595 (1993), J. Org. Chem. 40, 185 (1975), Chem. Ber. 80, 401

(1947), and J. Org. Chem. 41, 568 (1976).

7) Step 7

Compound (57) can be produced from compound (56-2) in the same manner as in Steps 8 to 11 in Manufacturing Method 1.

Compound (57) in which R<sup>1</sup> is a hydrogen atom can be produced by the same method as above using compound (56) as starting material.

8) Step 8

Compound (59) can be produced by a reaction between compound (56), compound (58), and a nitrite in the presence of an acid. Examples of nitrites include sodium nitrite and potassium nitrite. Examples of acids include sulfuric acid and nitric acid. Compound (58) is usually used as a solvent. The amount nitrite may normally be selected from the range of 2 to 5 equivalents relative to compound (56). The amount of sulfuric acid may be selected from the range of 0.05 to 0.1-fold (volumetric ratio) relative to compound (58). The reaction temperature may be selected from the range of about 50 to about 150°C.

9) Step 9

Compound (59-2) can be produced from compound (59) in the same manner as in Step 7 of Manufacturing Method 1.

10) Step 10

Compound (60) can be produced from compound (59-2) in the same manner as in Steps 8 to 11 of Manufacturing Method 1.

Compound (60) in which R<sup>1</sup> is a hydrogen atom can be produced by the same method as above using compound (59) as starting material.

11) Step 11

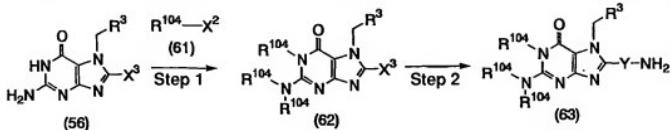
Compound (56-4) can be produced from compound (56-2) in the same manner as in Step 7 of Manufacturing Method 1.

12) Step 12

Compound (56-5) can be produced from compound (56-4) in the same manner as in Steps 8 to 11 of Manufacturing Method 1.

Manufacturing Method 14

Compounds, and their salts, represented by Formula (63) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example,



(Where  $R^3$  and Y are defined the same as in section [1],  $X^2$ , and  $X^3$  are the same as in Manufacturing Method 1, and  $R^{104}$  represents alkyl groups given as examples of substituents for the “optionally substituted amino groups” of  $R^1$  in section [1].)

### 1) Step 1

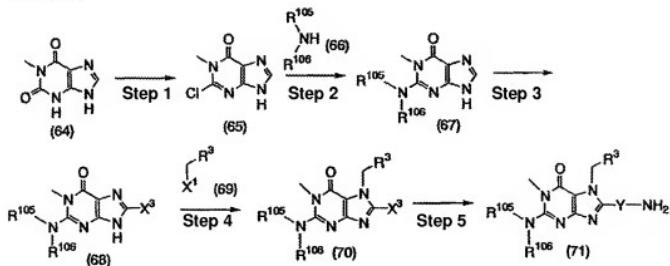
Compound (62) can be produced from compound (56) in the same manner as in Step 7 in Manufacturing Method 1.

### 2) Step 2

Compound (63) can be produced from compound (62) in the same manner as in Steps 8 to 11 in Manufacturing Method 1.

Manufacturing Method 15

Compounds, and their salts, represented by Formula (71) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.



(Where  $R^3$  and Y are defined the same as in section [I],  $X^3$  is the same as in Manufacturing Method 1, and  $R^{105}R^{106}N$  represents the "optionally substituted amino

groups" or "optionally substituted nitrogen-bearing saturated heterocyclic groups" of R<sup>2</sup> in section [1].

1) Step 1

Compound (65) can be produced by allowing compound (64) to react with phosphorus oxychloride in an inert solvent as needed in the presence of a base such as dimethylaniline or diethylaniline. Liquid bases can also be used as solvent. The amount of the phosphorus oxychloride may normally be selected from the range of 1 to 5 equivalents relative to compound (64). Examples of inert solvents include ether-based solvents such as tetrahydrofuran or 1,4-dioxane, aprotic solvents such as N,N-dimethyl formamide or dimethyl sulfoxide, hydrocarbon-based solvents such as toluene, benzene, or xylene, halohydrocarbon-based solvents such as dichloromethane, dichloroethane, or chloroform, or mixtures of such solvents, and preferably toluene. The reaction temperature may be selected from the range of about 50 to about 150°C. Commercially available products can also be used for compound (64).

2) Step 2

Compound (67) can be produced by a reaction between compound (65) and compound (66) in the presence of an inorganic base in an inert solvent. Examples of inorganic bases include potassium carbonate and sodium carbonate. Examples of inert solvents include alcohol-based solvents such as methanol, ethanol, and 2-propanol, hydrocarbon-based solvents such as toluene and benzene, aprotic solvents such as N,N-dimethyl formamide and acetonitrile, and ether-based solvents such as tetrahydrofuran or 1,4-dioxane. The reaction temperature may be selected from the range of about 0 to about 150°C.

3) Step 3

Compound (68) can be produced from compound (67) in the same manner as in Step 2 of Manufacturing Method 1.

4) Step 4

Compound (70) can be produced from compound (68) in the same manner as in Step 6 of Manufacturing Method 1. By-products in which the R<sup>3</sup>CH<sub>2</sub> group is introduced to a different nitrogen atom are commonly produced during the production of Compound (70),

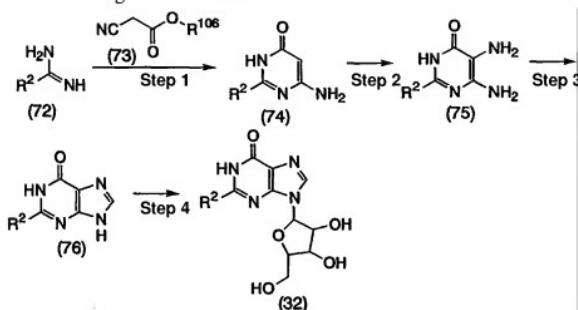
but the by-products can be readily eliminated through common methods of purification.

### 5) Step 5

Compound (71) can be produced from Compound (70) in the same manner as in Steps 8 to 11 in Manufacturing Method 1.

### Manufacturing Method 16

Compound (32) of Manufacturing Method 1 can be produced in accordance with Manufacturing Method 16 below.



(Where  $\text{R}^2$  is defined the same as in section [1], and  $\text{R}^{106}$  is a methyl group, an ethyl group, a propyl group, a 2-propyl group, or a benzyl group.)

### 1) Steps 1 and 2

Compound (75) can be produced from compound (72) in the same manner noted in the literature (such as J. Org. Chem. 26, 4504 (1961) and US 6,423,720).

### 2) Step 3

Compound (76) can be produced from compound (75) in the same manner noted in the literature (such as Synthesis 125 (1993)).

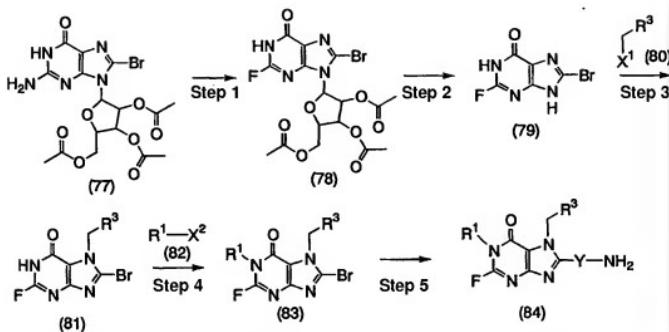
### 3) Step 4

Compound (32) can be produced from compound (76) in the same manner as noted in the literature (such as J. Org. Chem. 58, 7258 (1993), J. Heterocycl. Chem. 30, 1229

(1993), and Comprehensive Organic transformation, R.C. Larock, VCH publisher Inc., (1989)).

#### Manufacturing Method 17

Compounds, and their salts, represented by Formula (84) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.



(Where  $R^1$ ,  $R^2$ , and Y are defined the same as in section [1], and  $X^1$  and  $X^2$  are the same as in Manufacturing Method 1.)

##### 1) Step 1

Compound (78) can be produced from compound (77) in the same manner noted in the literature (such as Tetrahedron Letters 31, 3019 (1990)). Compound (77) can be produced in the same manner as in Steps 1 and 2 of Manufacturing Method 13 using guanosine as starting material.

##### 2) Step 2

Compound (79) can be produced from compound (78) in the same manner as in Step 5 of Manufacturing Method 1.

##### 3) Step 3

Compound (81) can be produced from compound (79) in the same manner as in Step 6 of Manufacturing Method 1. By-products in which the  $R^3$   $\text{CH}_2$  group is introduced to a different nitrogen atom are commonly produced during the production of Compound (81), but the by-products can be readily eliminated through common methods of purification.

## 4) Step 4

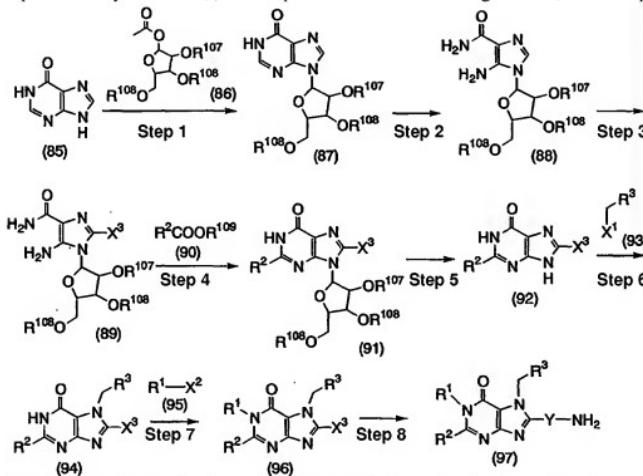
Compound (83) can be produced from compound (81) in the same manner as in Step 7 of Manufacturing Method 1.

## 5) Step 5

Compound (84) can be produced from compound (83) in the same manner as in Steps 8 to 11 of Manufacturing Method 1.

## Manufacturing Method 18

Compounds, and their salts, represented by Formula (97) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.



(Where  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , and  $\text{Y}$  are defined the same as in section [I],  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ , and  $\text{X}^3$  are the same as in Manufacturing Method 1,  $\text{R}^{107}$  is a methyl group or ethyl group,  $\text{R}^{108}$  is a benzyl group, methyl group, or ethyl group, and  $\text{R}^{109}$  is a methyl group or ethyl group.)

## 1) Step 1

Compound (87) can be produced from compound (85) in the same manner as noted in

the literature (such as J. Med. Chem. 36, 3230 (1993)). Compound (86) can be a commercially available product or produced in the manner noted in the literature (such as Tetrahedron 50, 5361 (1994)).

2) Step 2

Compound (88) can be produced from compound (87) in the same manner as noted in the literature (such as J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 3489 (1999), Chem. Pharm. Bull. 44, 288 (1996), and Tetrahedron Letters 34, 103 (1993)).

3) Step 3

Compound (89) can be produced from compound (88) in the same manner as in Step 2 of Manufacturing Method 1.

4) Step 4

Compound (91) can be produced from compound (89) in the same manner as noted in the literature (such as Heterocycles 42, 691 (1996)).

5) Step 5

Compound (92) can be produced from compound (91) in the same manner as in Step 5 of Manufacturing Method 1.

6) Step 6

Compound (94) can be produced from compound (92) in the same manner as in Step 6 of Manufacturing Method 1. By-products in which the  $R^3CH_2$  group is introduced to a different nitrogen atom are commonly produced during the production of Compound (94), but the by-products can be readily eliminated through common methods of purification.

7) Step 7

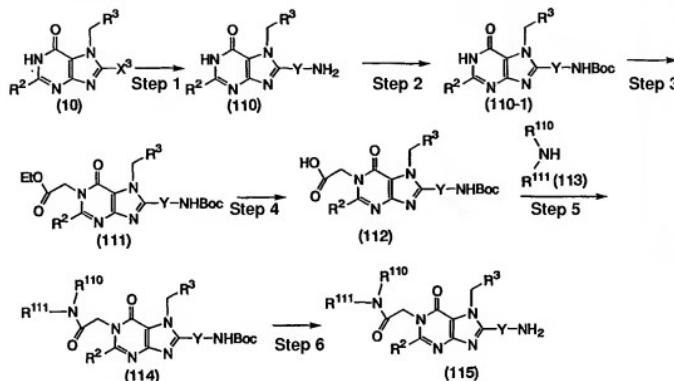
Compound (96) can be produced from compound (94) in the same manner as in Step 7 of Manufacturing Method 1.

8) Step 8

Compound (97) can be produced from compound (96) in the same manner as in Steps 8 to 11 of Manufacturing Method 1.

Manufacturing Method 19

Compounds, and their salts, represented by Formula (115) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.



(Where  $R^2$ ,  $R^3$ , and  $Y$  are defined the same as in section [1],  $X^3$  is the same as in Manufacturing Method 1, and  $R^{110}R^{111}NC(O)$  represents the “optionally substituted carbamoyl groups” given as examples of substituents for the “optionally substituted alkyl groups” of  $R^1$  and  $R^2$  in section [1])

#### 1) Step 1

Compound (110) can be produced from compound (10) in the same manner as in Steps 8 to 11 of Manufacturing Method 1.

#### 2) Step 2

Compound (110-1) can be produced from compound (110) in the same manner as in Step 1 of Manufacturing Method 10.

#### 3) Step 3

Compound (111) can be produced from compound (110-1) in the same manner as in Step 7 of Manufacturing Method 1.

#### 4) Step 4

Compound (112) can be produced by hydrolysis of compound (111) in the presence of a base in an inert solvent. Examples of bases include alkali hydroxides (such as sodium hydroxide and potassium hydroxide), which are usually used in the form of aqueous solution. Examples of inert solvents include alcohol-based solvents such as methanol and

ethanol. The reaction temperature may be selected from the range of about 25 to about 80°C.

### 5) Step 5

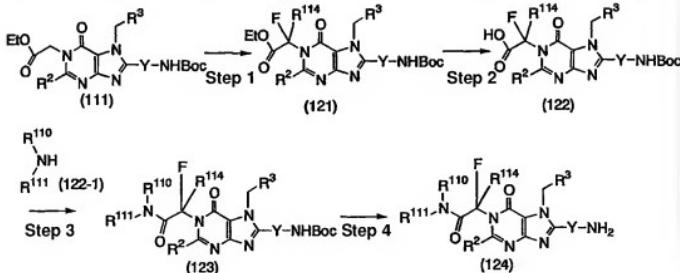
Compound (114) can be produced by condensing compound (112) and compound (113) in the presence of an additive such as 4-(dimethylamino)pyridine as needed using a dehydration condensation agent such as dicyclohexylcarbodiimide or carbonyldiimidazole in an inert solvent. Examples of the inert solvent include ether solvents such as diethyl ether, tetrahydrofuran, and 1,4-dioxane; aprotic solvents such as N,N-dimethylformamide; and halohydrocarbon solvents such as dichloromethane and dichloroethane. Mixtures of these solvents may also be used. A preferable example is N,N-dimethylformamide. The reaction temperature may usually be selected from a range of about 0 to about 50°C.

### 6) Step 6

Compound (115) can be produced from compound (114) in the same manner as in Step 2 of Manufacturing Method 2.

## Manufacturing Method 20

Compounds, and their salts, represented by Formula (124) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.



(Where R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and Y are the same as in section [1], R<sup>110</sup> R<sup>111</sup>NC(O) represents the "optionally substituted carbamoyl groups" given as examples of substituents for the "optionally substituted alkyl groups" of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> in section [1], and R<sup>114</sup> is a hydrogen

atom or fluorine atom.)

1) Step 1

Compound (121) can be produced from compound (111) in the same manner as noted in the literature (such as Angew. Chem. 108, 1082 (1996), Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 3275 (1998), and Tetrahedron Lett. 32, 1779 (1991)).

2) Step 2

Compound (122) can be produced from compound (121) in the same manner as in Step 4 of Manufacturing Method 19.

3) Step 3

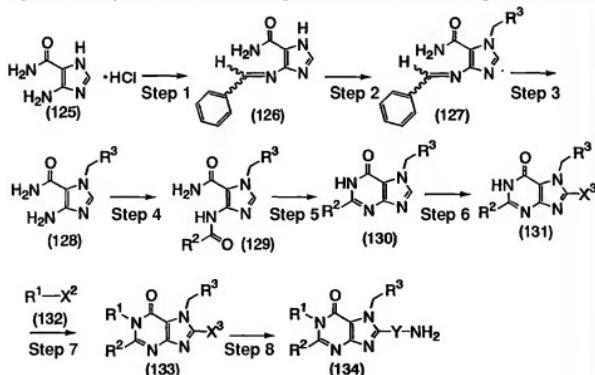
Compound (123) can be produced from compound (122) in the same manner as in Step 5 of Manufacturing Method 19.

4) Step 4

Compound (124) can be produced from compound (123) in the same manner as in Step 2 of Manufacturing Method 2.

#### Manufacturing Method 21

Compounds, and their salts, represented by Formula (134) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.



(Where R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and Y are the same as in section [1], and X<sup>2</sup> and X<sup>3</sup> are the same as in Manufacturing Method 1.).)

1) Steps 1 to 5

Compound (130) can be produced from compound (125) by the same methods noted in the literature (such as WO 99/03858).

2) Step 6

Compound (131) can be produced from compound (130) in the same manner as in Step 3 of Manufacturing Method 11. Examples of preferred bases in this step include tert-butyl lithium.

3) Step 7

Compound (133) can be produced from compound (131) in the same manner as in Step 7 of Manufacturing Method 1.

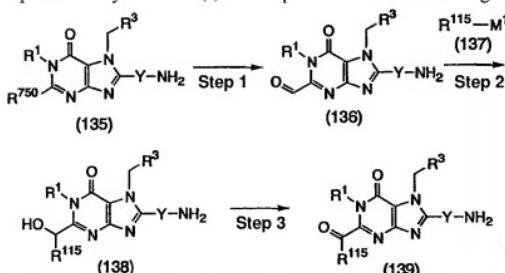
4) Step 8

Compound (134) can be produced from compound (133) in the same manner as in Steps 8 to 11 of Manufacturing Method 1.

Compound (134) in which R<sup>1</sup> is a hydrogen atom can be produced by the same method as above using compound (131) as starting material.

### Manufacturing Method 22

Compounds, and their salts, represented by Formula (139) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.



(Where R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, and Y are the same as in section [1], and R<sup>115</sup> C(O) represents the "optionally

substituted aroyl groups" and "optionally substituted heteroaryl carbonyl groups" of R<sup>2</sup> in section [1], R<sup>750</sup> is vinyl or 1-propenyl, and M<sup>1</sup> is lithium, magnesium chloride, or magnesium bromide.)

### 1) Step 1

Compound (136) can be produced from compound (135) in the same manner as noted in the literature (such as Tetrahedron 45, 3653 (1989)). Compound (135) specifically represents compound (17) or (18) in Manufacturing Method 1, compound (134) in Manufacturing Method 21, compound (142-3) in Manufacturing Method 23, compound (188-5) in Manufacturing Method 29, and compound (228) or (224) in Manufacturing Method 32.

### 2) Step 2

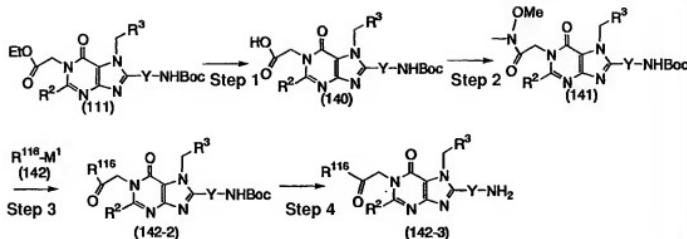
Compound (138) can be produced by a reaction between compound (136) and compound (137) in an inert solvent. The amount of compound (137) may normally be selected from the range of 1 to 5 equivalents relative to compound (136). Examples of inert solvents include tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,4-dioxane, or mixtures of such solvents, and preferably tetrahydrofuran. The reaction temperature may be selected from the range of about -100 to about 25°C. Compound (137) can be a commercially available product or produced, for example, by the method noted in Course in Experimental Chemistry (Ed. Chemical Society of Japan, Maruzen), Vol. 25.

### 3) Step 3

Compound (139) can be produced from compound (138) in the same manner as noted in the literature (such as Comprehensive Organic transformation, R.C. Larock, VCH publisher Inc., (1989)).

## Manufacturing Method 23

Compounds, and their salts, represented by Formula (142-3) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.



(Where R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and Y are the same as in section [1], M<sup>1</sup> is the same as in Manufacturing Method 22, and R<sup>116</sup>C(O)represents the “optionally substituted aroyl groups” and “optionally substituted nitrogen-bearing heteroarylcarbonyl groups” given as examples of substituents for the “optionally substituted alkyl groups” of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> in section [1].)

### 1) Step 1

Compound (140) can be produced from compound (111) in the same manner as in Step 4 of Manufacturing Method 19.

### 2) Steps 2 and 3

Compound (142-2) can be produced from compound (140) in the same manner as noted in the literature (such as Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 2951 (2001), Tetrahedron Letters 42, 8955 (2001), Synthesis 1852 (2000), Organic Letters 2, 4091 (2000), Tetrahedron Letters 42, 5609 (2001), Synthesis 2239 (2001), Synlett 5, 715 (2002), J. Org. Chem. 67, 5032 (2002), Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 287 (2001), and Tetrahedron Letters 42, 3763 (2001)). Compound (142) can be a commercially available product or produced by a method noted in the literature such as Course in Experimental Chemistry (Ed. Chemical Society of Japan, Maruzen), Vol. 25.

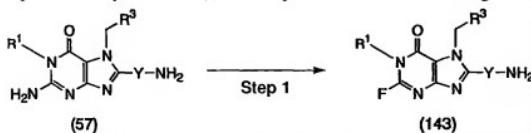
### 3) Step 4

Compound (142-3) can be produced from compound (142-2) in the same manner as in Step 2 of Manufacturing Method 2.

## Manufacturing Method 24

Compounds, and their salts, represented by Formula (143) out of the compounds

represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.



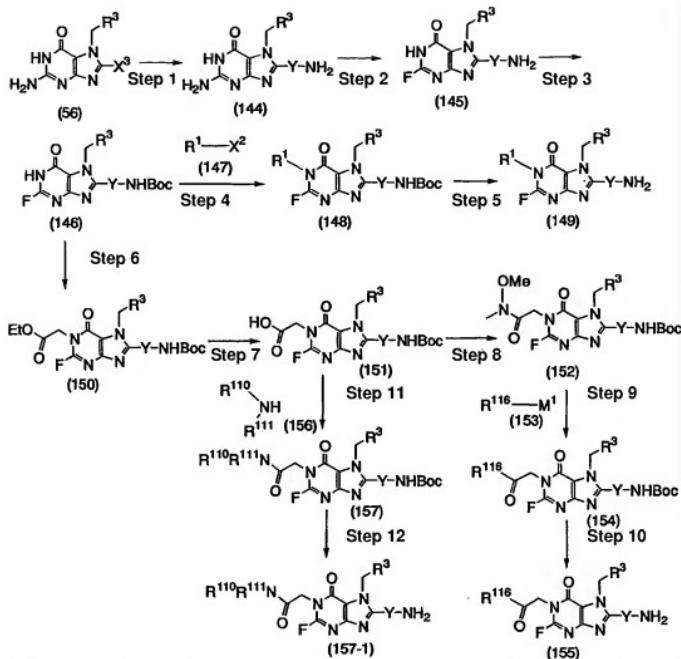
(Where  $R^1$ ,  $R^3$ , and  $Y$  are the same as in section [1].)

### 1) Step 1

Compound (143) can be produced from compound (57) in the same manner as noted in the literature (such as Bioorganic & Medicinal Chemistry 10, 3555 (2002), Tetrahedron Lett. 31, 3019 (1990), Tetrahedron 52, 23 (1996), and Nucleosides, Nucleotides, & Nucleic Acids 20, 59 (2001)).

### Manufacturing Method 25

Compounds, and their salts, represented by Formulas (149), (155), and (157-1) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.



(Where  $R^1$ ,  $R^3$ , and Y are defined the same as in section [I],  $X^2$  and  $X^3$  are the same as in Manufacturing Method 1,  $M^1$  is the same as in Manufacturing Method 22,  $R^{116}C(O)$  is the same as in Manufacturing Method 23, and  $R^{110}R^{111}NC(O)$  represents the “optionally substituted carbamoyl groups” and “optionally substituted nitrogen-bearing heteroarylamino carbonyl groups” given as examples of substituents for the “optionally substituted alkyl groups” of  $R^1$  and  $R^2$  in section [I].)

### 1) Step 1

Compound (144) can be produced from compound (56) in the same manner as in Steps 8 to 11 of Manufacturing Method 1.

### 2) Step 2

Compound (145) can be produced from compound (144) in the same manner as in

Step 1 of Manufacturing Method 24.

3) Step 3

Compound (146) can be produced from compound (145) in the same manner as in Step 1 of Manufacturing Method 10.

4) Step 4

Compound (148) can be produced from compound (146) in the same manner as in Step 7 of Manufacturing Method 1.

5) Step 5

Compound (149) can be produced from compound (148) in the same manner as in Step 2 of Manufacturing Method 2.

6) Step 6

Compound (150) can be produced from compound (146) in the same manner as in Step 7 of Manufacturing Method 1.

7) Step 7

Compound (151) can be produced from compound (150) in the same manner as in Step 4 of Manufacturing Method 19.

8) Steps 8 and 9

Compound (154) can be produced from compound (151) in the same manner as in Steps 2 and 3 of Manufacturing Method 23.

9) Step 10

Compound (155) can be produced from compound (154) in the same manner as in Step 2 of Manufacturing Method 2.

10) Step 11

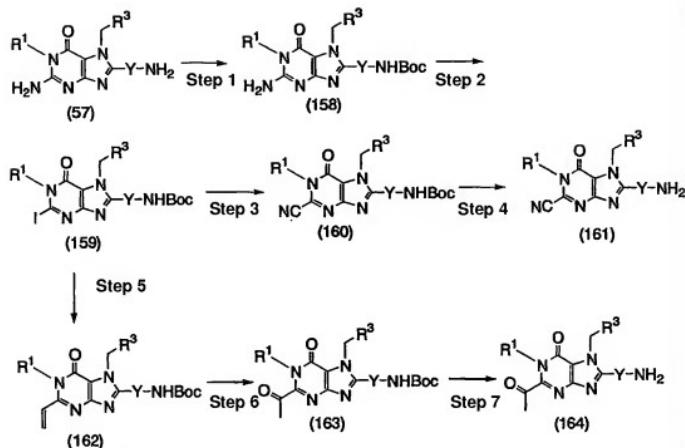
Compound (157) can be produced from compound (151) in the same manner as in Step 5 of Manufacturing Method 19.

11) Step 12

Compound (157-1) can be produced from compound (157) in the same manner as in Step 2 of Manufacturing Method 2.

Manufacturing Method 26

Compounds, and their salts, represented by Formulas (161) and (164) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.



(Where R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, and Y are defined the same as in section [1].)

1) Step 1

Compound (158) can be produced from compound (57) in the same manner as in Step 10 of Manufacturing Method 10.

2) Step 2

Compound (159) can be produced from compound (158) in the same manner as noted in the literature (such as Tetrahedron 46, 7677 (1990) and Bioorganic & Medicinal Chemistry 10, 3555 (2002)).

3) Step 3

Compound (160) can be produced from compound (159) in the same manner as noted in the literature (such as Tetrahedron 46, 7677 (1990) and Bioorganic & Medicinal Chemistry 10, 3555 (2002)).

4) Step 4

Compound (161) can be produced from compound (160) in the same manner as in Step 2 of Manufacturing Method 2.

## 5) Step 5

Compound (162) can be produced from compound (159) in the same manner as noted in the literature (such as Tetrahedron 46, 7677 (1990) and Bioorganic & Medicinal Chemistry 10, 3555 (2002)).

## 6) Step 6

Compound (163) can be produced from compound (162) in the same manner as noted in the literature (such as Tetrahedron Lett. 39, 6667 (1998) and J. Am. Chem. Soc. 100, 5437 (1978)).

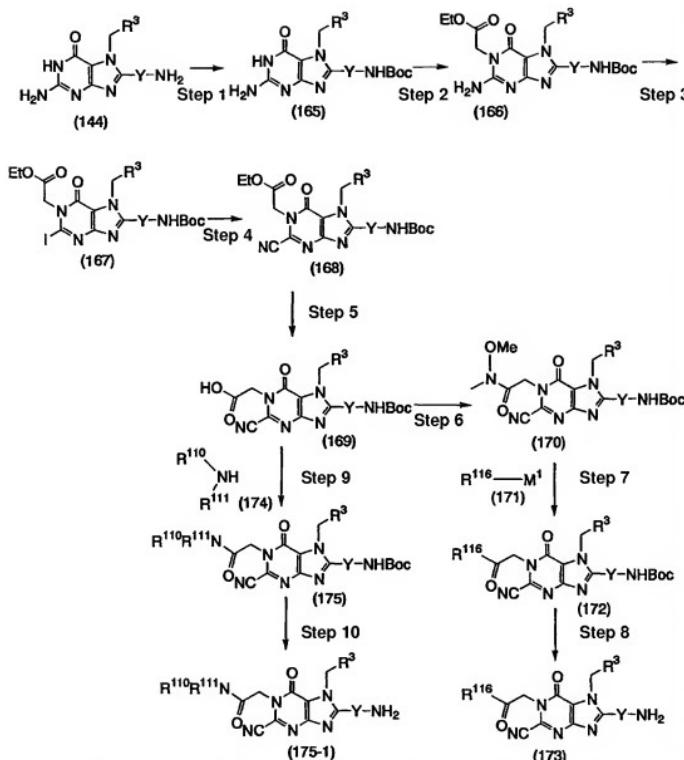
## 7) Step 7

Compound (164) can be produced from compound (163) in the same manner as in Step 2 of Manufacturing Method 2.

## Manufacturing Method 27

Compounds, and their salts, represented by Formulas (173) and (175-1) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.

167



(Where  $R^3$  and Y are defined the same as in section [1],  $M^1$  is the same as in Manufacturing Method 22,  $R^{116}C(O)$  is the same as in Manufacturing Method 23, and  $R^{110}R^{111}NC(O)$  is the same as in Manufacturing Method 25.)

1) Step 1

Compound (165) can be produced from compound (144) in the same manner as in Step 1 of Manufacturing Method 10.

2) Step 2

Compound (166) can be produced from compound (165) in the same manner as in

Step 6 of Manufacturing Method 13.

3) Step 3

Compound (167) can be produced from compound (166) in the same manner as in Step 2 of Manufacturing Method 26.

4) Step 4

Compound (168) can be produced from compound (167) in the same manner as in Step 3 of Manufacturing Method 26.

5) Step 5

Compound (169) can be produced from compound (168) in the same manner as in Step 4 of Manufacturing Method 19.

6) Steps 6 and 7

Compound (172) can be produced from compound (169) in the same manner as in Steps 2 and 3 of Manufacturing Method 23. Compound (171) can be a commercially available product or produced in the same manner as noted in Course in Experimental Chemistry (Ed. Chemical Society of Japan, Maruzen), Vol. 25.

7) Step 8

Compound (173) can be produced from compound (172) in the same manner as in Step 2 of Manufacturing Method 2.

8) Step 9

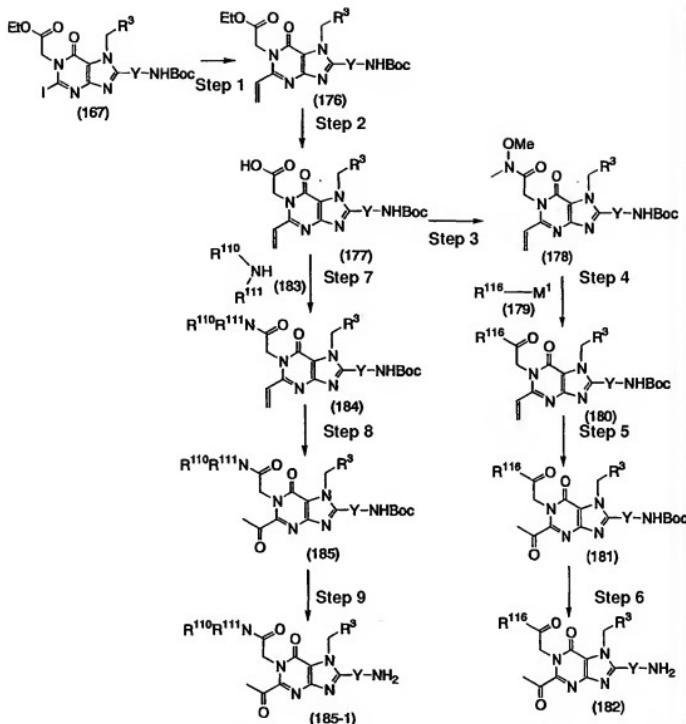
Compound (175) can be produced from compound (169) in the same manner as in Step 5 of Manufacturing Method 19.

9) Step 10

Compound (175-1) can be produced from compound (175) in the same manner as in Step 2 of Manufacturing Method 2.

### Manufacturing Method 28

Compounds, and their salts, represented by Formulas (182) and (185-1) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.



(Where  $R^3$  and  $Y$  are defined the same as in section [1],  $M^1$  is the same as in Manufacturing Method 22,  $R^{116}C(O)$  is the same as in Manufacturing Method 23, and  $R^{110}R^{111}NC(O)$  is the same as in Manufacturing Method 25.)

### 1) Step 1

Compound (176) can be produced from compound (167) in the same manner as in Step 5 of Manufacturing Method 26.

### 2) Step 2

Compound (177) can be produced from compound (176) in the same manner as in

Step 4 of Manufacturing Method 19.

3) Steps 3 and 4

Compound (180) can be produced from compound (177) in the same manner as in Steps 2 and 3 of Manufacturing Method 23. Compound (179) can be a commercially available product or produced in the same manner as noted in Course in Experimental Chemistry (Ed. Chemical Society of Japan, Maruzen), Vol. 25.

4) Step 5

Compound (181) can be produced from compound (180) in the same manner as in Step 6 of Manufacturing Method 26.

5) Step 6

Compound (182) can be produced from compound (181) in the same manner as in Step 2 of Manufacturing Method 2.

6) Step 7

Compound (184) can be produced from compound (177) in the same manner as in Step 5 of Manufacturing Method 19.

7) Step 8

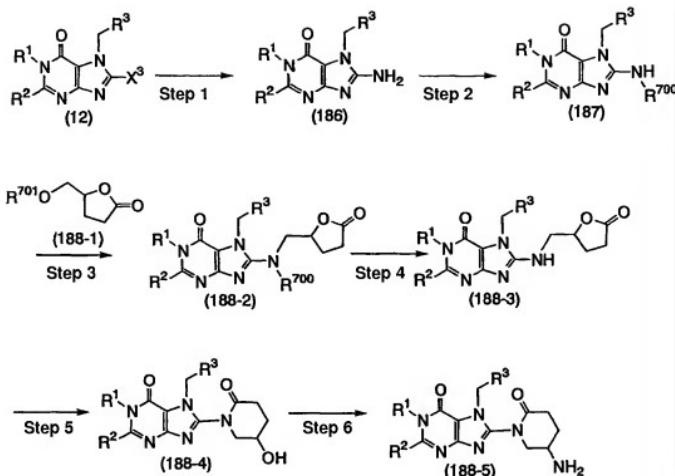
Compound (185) can be produced from compound (184) in the same manner as in Step 6 of Manufacturing Method 26.

8) Step 9

Compound (185-1) can be produced from compound (185) in the same manner as in Step 2 of Manufacturing Method 2.

### Manufacturing Method 29

Compounds, and their salts, represented by Formula (188-5) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.



(Where R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, and R<sup>3</sup> are the same as in section [1], X<sup>3</sup> is the same as in Manufacturing Method 1, R<sup>700</sup> is a p-nitrobenzenesulfonyl group or o-nitrobenzenesulfonyl group, and R<sup>701</sup> is a hydrogen atom, benzenesulfonyl group, p-toluenesulfonyl group, or methanesulfonyl group.)

### 1) Step 1

Compound (186) can be produced from compound (12) in the same manner as noted in the literature (such as Heterocycles 38, 529 (1994)).

### 2) Step 2

Compound (187) can be produced from compound (186) in the same manner as noted in the literature (such as Tetrahedron Lett. 42, 871 (2001)).

### 3) Step 3

When R<sup>701</sup> is a hydrogen atom, compound (188-2) can be produced from compound (187) in the same manner noted in the literature (such as Tetrahedron Lett. 42, 871 (2001)). When R<sup>701</sup> is a benzenesulfonyl group, p-toluenesulfonyl group, or methanesulfonyl group, compound (188-2) can be produced from (compound 187) in the same manner noted in the literature (such as Comprehensive Organic transformation,

R.C. Larock, VCH publisher Inc., (1989)). Compound (188-1) includes optically active isomers.

4) Steps 4 and 5

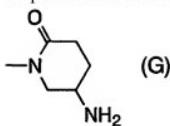
Compound (188-4) can be produced from compound (188-2) in the same manner noted in the literature (such as Tetrahedron Lett. 42, 871 (2001)).

5) Step 6

Compound (188-5) can be produced from compound (188-4) in the same manner as in Steps 2 to 4 of Manufacturing Method 10.

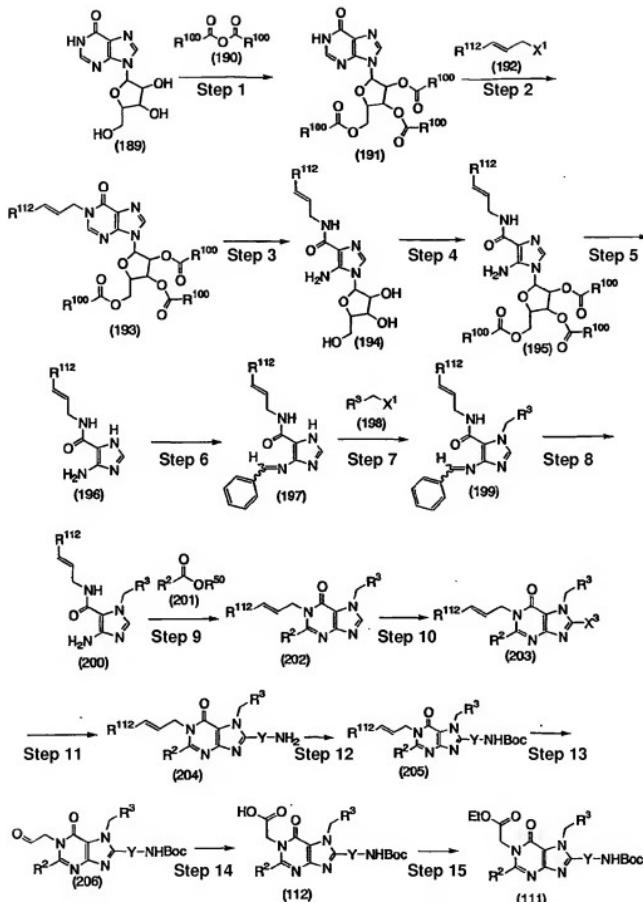
#### Manufacturing Method 30

Compound (57) of Manufacturing Method 13, Compound (56-5) of Manufacturing Method 13, Compound (84) of Manufacturing Method 17, Compound (134) of Manufacturing Method 21, Compound (204) of Manufacturing Method 31, and Compound (144) of Manufacturing Method 25, wherein Y-NH<sub>2</sub> is represented by Formula (G) below, can be produced from the corresponding starting materials Compound (56-2) of Manufacturing Method 13, Compound (56-4) of Manufacturing Method 13, Compound (83) of Manufacturing Method 17, Compound (133) of Manufacturing Method 21, Compound (203) of Manufacturing Method 31, and Compound (56) of Manufacturing Method 25, respectively, in the same manner as in Steps 1 to 6 of Manufacturing Method 29.



#### Manufacturing Method 31

Compound (111) of Manufacturing Method 19 can be produced in the following manner, for example.



(Where  $R^2$ ,  $R^3$ , and Y are defined the same as in section [1],  $R^{100}$ ,  $X^1$  and  $X^3$  are the same as in Manufacturing Method 1,  $R^{50}$  is the same as in Manufacturing Method 11, and  $R^{112}$  is methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, or phenyl.)

## 1) Step 1

Compound (191) can be produced from compound (189) in the same manner as in Step 1 of Manufacturing Method 1.

## 2) Step 2

Compound (193) can be produced from compound (191) in the same manner as in Step 6 of Manufacturing Method 1.

## 3) Step 3

Compound (194) can be produced from compound (193) in the same manner as in Step 2 of Manufacturing Method 18.

## 4) Step 4

Compound (195) can be produced from compound (194) in the same manner as in Step 1 of Manufacturing Method 1.

## 5) Step 5

Compound (196) can be produced from compound (195) in the same manner as in Step 5 of Manufacturing Method 1.

## 6) Steps 6 to 8

Compound (200) can be produced from compound (196) in the same manner as in Steps 1 to 3 of Manufacturing Method 21.

## 7) Step 9

Compound (202) can be produced from compound (200) in the same manner as in Step 1 of Manufacturing Method 11.

## 8) Step 10

Compound (203) can be produced from compound (202) in the same manner as in Step 3 of Manufacturing Method 11. An example of a preferred base in this step is tert-butyl lithium.

## 9) Step 11

Compound (204) can be produced from compound (203) in the same manner as in Steps 8 to 11 of Manufacturing Method 1.

## 10) Step 12

Compound (205) can be produced from compound (204) in the same manner as in

Step 1 of Manufacturing Method 10.

11) Step 13

Compound (206) can be produced from compound (205) in the same manner as in Step 1 of Manufacturing Method 22.

12) Step 14

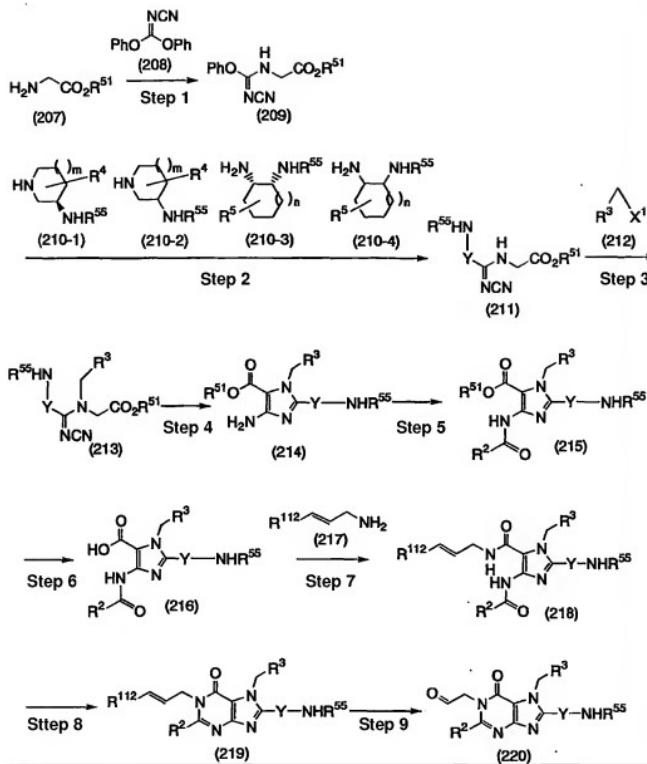
Compound (112) can be produced from compound (206) in the same manner noted in the literature (such as Tetrahedron Letters 37, 2573 (1996), Tetrahedron 52, 8989 (1996), Synlett 1555 (2001), and Synlett 1599 (2001)).

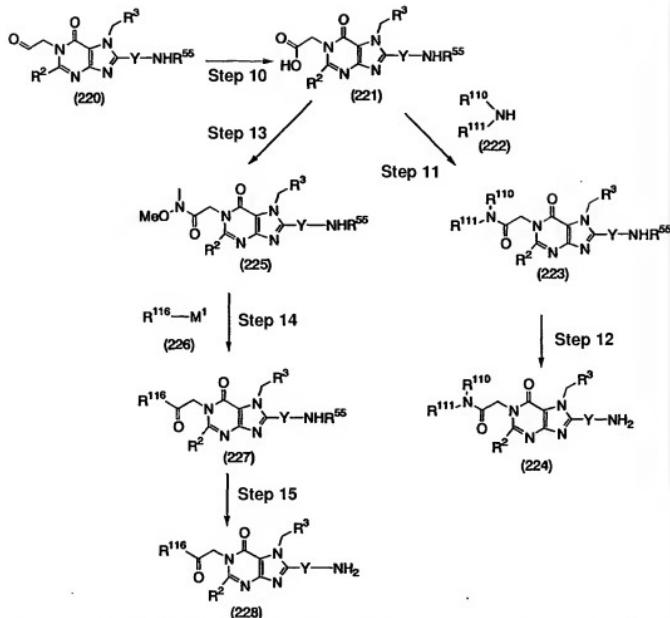
13) Step 15

Compound (111) can be produced from compound (112) by the same methods as noted in the literature (such as Comprehensive Organic transformation, R.C. Larock, VCH publisher Inc., (1989)).

### Manufacturing Method 32

Compounds, and their salts, represented by Formulas (224) and (228) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.





(Where m, n, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, and Y are defined the same as in section [1], M<sup>1</sup> is the same as in Manufacturing Method 22, R<sup>51</sup> is methyl, ethyl, 3-methyl-2-but enyl, or 2-propenyl, R<sup>55</sup> is Boc or Cbz, R<sup>112</sup> is the same as in Manufacturing Method 31, R<sup>116</sup>C(O) is the same as in Manufacturing Method 23, and R<sup>110</sup>R<sup>111</sup>NC(O) is the same as in Manufacturing Method 25.)

### 1) Step 1

Compound (209) can be produced from compound (207) in the same manner as noted in the literature (such as Bioorg. Med. Chem. Lett. 12, 653 (2002), Chem. Pharm. Bull. 45, 2005 (1997), Tetrahedron Letters 39, 7983 (1998), Tetrahedron 46, 7803 (1990), Tetrahedron Letters 32, 691 (1991), Tetrahedron 51, 5369 (1995), J. Med. Chem. 38, 3236 (1995), and J. Heterocycl. Chem. 24, 275 (1987)).

**2) Step 2**

Compound (211) can be produced from compound (209) in the same manner as in Step 8 or 9 of Manufacturing Method 1.

**3) Step 3**

Compound (213) can be produced from compound (211) in the same manner as in Step 6 of Manufacturing Method 1.

**4) Step 4**

Compound (214) can be produced from compound (213) in the same manner as noted in the literature (such as WO 02/068420).

**5) Step 5**

Compound (215) can be produced from compound (214) in the same manner as noted in the literature (such as WO 99/03858, Tetrahedron Letters 38, 7963 (1997), Bioorg. Med. Chem. Lett. 12, 543 (2002), Heterocycles 57, 123 (2002), Tetrahedron Letters 41, 9957 (2000), and Tetrahedron Letters 42, 2201 (2001)).

**6) Step 6**

When  $R^{51}$  is a methyl group or ethyl group, compound (216) can be produced from compound (215) in the same manner as in Step 4 of Manufacturing Method 19 or as noted in the literature (such as WO 99/64426). When  $R^{51}$  is a 3-methyl-2-but enyl group, compound (216) can be produced from compound (215) in the same manner as noted in the literature (such as Synlett 137 (2002)). When  $R^{51}$  is a 2-propenyl group, compound (216) can be produced from compound (215) in the same manner as noted in the literature (such as Synlett 722 (2000), Tetrahedron 57, 3435 (2001), Tetrahedron 56, 5353 (2000), J. Org. Chem. 67, 4975 (2002), and J. Org. Chem. 63, 9103 (1998)).

**7) Step 7**

Compound (218) can be produced from compound (216) in the same manner as noted in the literature (such as Bioorg. Med. Chem. Lett. 6, 1483 (1996), Tetrahedron Letters

37, 7031 (1996), Tetrahedron Letters 37, 8081 (1996), Tetrahedron Letters 41, 6171 (2000), and Synth. Commun. 23, 2265 (1993)).

8) Step 8

Compound (219) can be produced from compound (218) in the same manner as noted in the literature (such as WO 99/03858).

9) Step 9

Compound (220) can be produced from compound (219) in the same manner as in Step 1 of Manufacturing Method 22.

10) Step 10

Compound (221) can be produced from compound (220) in the same manner as in Step 14 of Manufacturing Method 31.

11) Step 11

Compound (223) can be produced from compound (221) in the same manner as in Step 5 of Manufacturing Method 19.

12) Step 12

When R<sup>55</sup> is Boc, compound (224) can be produced from compound (223) in the same manner as in Step 2 of Manufacturing Method 2. When R<sup>55</sup> is Cbz, compound (224) can be produced from compound (223) in the same manner as noted in the literature (such as J. Am. Chem. Soc. 85, 2149 (1963), Tetrahedron Lett. 41, 3029 (2000), and Tetrahedron Lett. 36, 8677 (1995)). When compound (224) is a racemate, optically active forms can be produced in the same manner as in Step 10 of Manufacturing Method 1.

13) Steps 13 and 14

Compound (227) can be produced from compound (221) in the same manner as in Steps 2 and 3 of Manufacturing Method 23. Compound (226) can be a commercially available product or produced, for example, by the method noted in Course in Experimental Chemistry (Ed. Chemical Society of Japan, Maruzen), Vol. 25.

14) Step 15

When R<sup>55</sup> is Boc, compound (228) can be produced from compound (227) in the same manner as in Step 2 of Manufacturing Method 2. When R<sup>55</sup> is Cbz, compound (228)

can be produced from compound (227) in the same manner as noted in the literature (such as J. Am. Chem. Soc. 85, 2149 (1963), Tetrahedron Lett. 41, 3029 (2000), and Tetrahedron Lett. 36, 8677 (1995)). When compound (228) is a racemate, optically active forms can be produced in the same manner as in Step 10 of Manufacturing Method 1.

#### Manufacturing Method 33

Compound (210-1) of Manufacturing Method 32 can be produced in the following manner.



(Where m and R<sup>4</sup> are defined the same as in section [1], and R<sup>55</sup> is the same as in Manufacturing Method 32.)

##### 1) Step 1

Compound (210-1) can be produced from compound (21) in the same manner as noted in the literature (such as J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 2233 (1999)).

#### Manufacturing Method 34

Compound (210-2) of Manufacturing Method 32 can be produced in the following manner.



(Where m and R<sup>4</sup> are defined the same as in section [1], and R<sup>55</sup> is the same as in Manufacturing Method 32.)

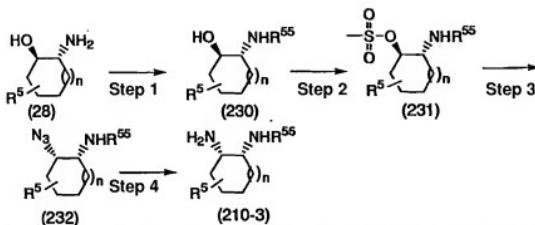
##### 1) Step 1

Compound (210-2) can be produced from compound (13) in the same manner as in

Step 1 of Manufacturing Method 33.

#### Manufacturing Method 35

Compound (210-3) of Manufacturing Method 32 can be produced in the following manner.



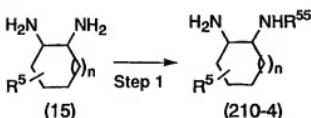
(Where n and  $\text{R}^5$  are defined the same as in section [1], and  $\text{R}^{55}$  is the same as in Manufacturing Method 32.)

#### 1) Steps 1 to 4

Compound (210-3) can be produced from compound (28) in the same manner as in Steps 1 to 4 of Manufacturing Method 10.

#### Manufacturing Method 36

Compound (210-4) of Manufacturing Method 32 can be produced in the following manner.



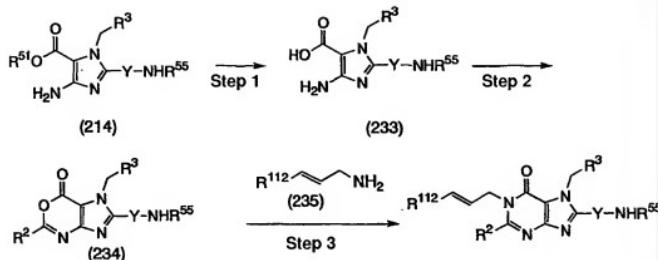
(Where n and  $\text{R}^5$  are defined the same as in section [1], and  $\text{R}^{55}$  is the same as in Manufacturing Method 32.)

#### 1) Step 1

Compound (210-4) can be produced from compound (15) in the same manner as in Step 1 of Manufacturing Method 33.

Manufacturing Method 37

Compound (219) of Manufacturing Method 32 can be produced in the following manner.



(Where  $R^2$ ,  $R^3$ , and  $Y$  are defined the same as in section [1],  $R^{51}$  and  $R^{55}$  are the same as in Manufacturing Method 32, and  $R^{112}$  is the same as in Manufacturing Method 31.)

### 1) Step 1

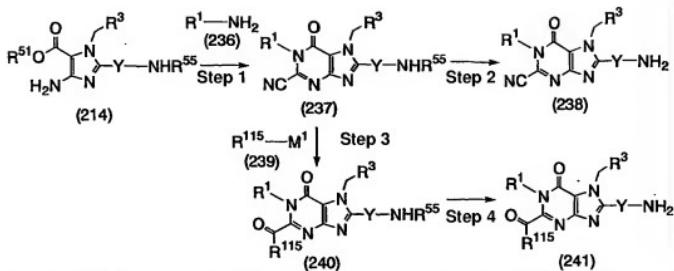
Compound (233) can be produced from compound (214) in the same manner as in Step 4 of Manufacturing Method 19.

## 2) Steps 2 and 3

Compound (219) can be produced from compound (233) in the same manner as noted in the literature (such as J. Med. Chem. 15, 106 (1972)).

### Manufacturing Method 38

Compounds (238) and (241) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.



(Where  $R^1$ ,  $R^3$ , and Y are defined the same as in section [1],  $R^{115}C(O)$  is the same as in Manufacturing Method 22,  $R^{51}$  and  $R^{55}$  are the same as in Manufacturing Method 32, and  $M^1$  is the same as in Manufacturing Method 22.)

#### 1) Step 1

Compound (237) can be produced from compounds (214) and (236) in the same manner as noted in the literature (such as J. Heterocycl. Chem. 35, 659 (1998)).

#### 2) Step 2

Compound (238) can be produced from compound (237) in the same manner as in Step 12 of Manufacturing Method 32.

#### 3) Step 3

Compound (240) can be produced from compound (237) in the same manner as noted in the literature (such as J. Org. Chem. 59, 4844 (1994)).

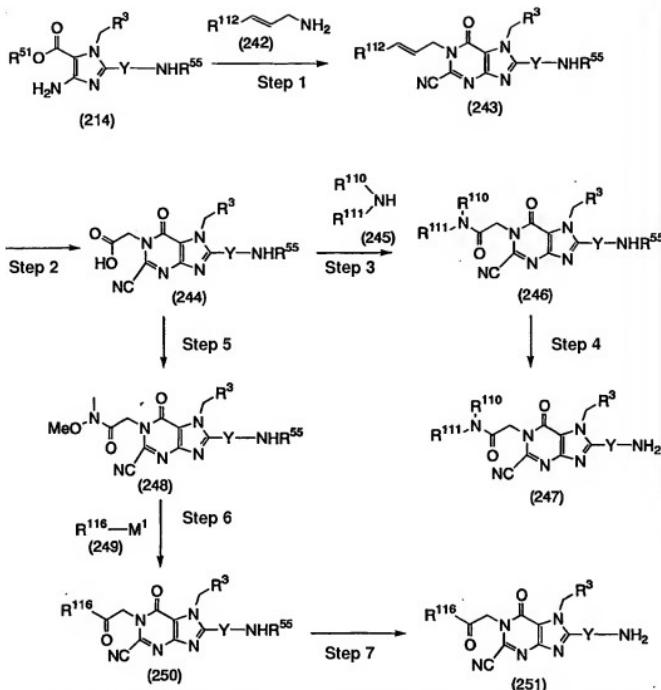
#### 4) Step 4

Compound (241) can be produced from compound (240) in the same manner as in Step 12 of Manufacturing Method 32.

#### Manufacturing Method 39

Compounds (247) and (251) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.

184



(Where  $\text{R}^3$ , and  $\text{Y}$  are defined the same as in section [1],  $\text{M}^1$  is the same as in Manufacturing Method 22,  $\text{R}^{51}$  and  $\text{R}^{55}$  are the same as in Manufacturing Method 32,  $\text{R}^{112}$  is the same as in Manufacturing Method 31, and  $\text{R}^{116}\text{C(O)}$  is the same as in Manufacturing Method 25.)

### 1) Step 1

Compound (243) can be produced from compounds (214) and (242) in the same manner as in Step 1 of Manufacturing Method 38.

### 2) Step 2

Compound (244) can be produced from compound (243) in the same manner as in Step 1 of Manufacturing Method 22 and Step 14 of Manufacturing Method 31.

## 3) Step 3

Compound (246) can be produced from compound (244) in the same manner as in Step 5 of Manufacturing Method 19.

## 4) Step 4

Compound (247) can be produced from compound (246) in the same manner as in Step 12 of Manufacturing Method 32.

## 5) Steps 5 and 6

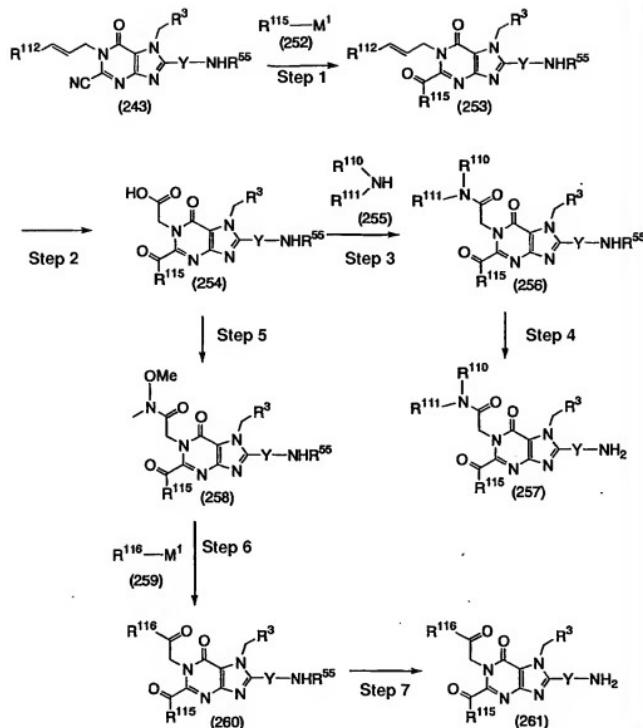
Compound (250) can be produced from compound (244) in the same manner as in Steps 2 and 3 of Manufacturing Method 23.

## 6) Step 7

Compound (251) can be produced from compound (250) in the same manner as in Step 12 of Manufacturing Method 32.

**Manufacturing Method 40**

Compounds (257) and (261) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.



(Where  $R^3$ , and Y are defined the same as in section [1],  $M^1$  is the same as in Manufacturing Method 22,  $R^{55}$  is the same as in Manufacturing Method 32,  $R^{112}$  is the same as in Manufacturing Method 31,  $R^{116}C(O)$  is the same as in Manufacturing Method 23,  $R^{115}C(O)$  is the same as in Manufacturing Method 22, and  $R^{110}R^{111}NC(O)$  is the same as in Manufacturing Method 25.)

### 1) Step 1

Compound (253) can be produced from compound (243) in the same manner as in Step 3 of Manufacturing Method 38.

### 2) Step 2

Compound (254) can be produced from compound (253) in the same manner as in Step 1 of Manufacturing Method 22 and Step 14 of Manufacturing Method 31.

3) Step 3

Compound (256) can be produced from compound (254) in the same manner as in Step 5 of Manufacturing Method 19.

4) Step 4

Compound (257) can be produced from compound (256) in the same manner as in Step 12 of Manufacturing Method 32.

5) Steps 5 and 6

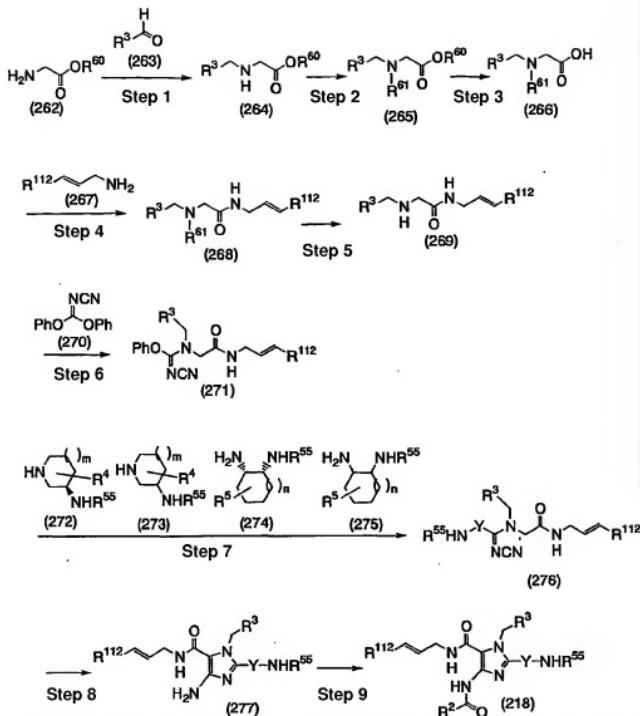
Compound (260) can be produced from compound (254) in the same manner as in Steps 2 and 3 of Manufacturing Method 23.

6) Step 7

Compound (261) can be produced from compound (260) in the same manner as in Step 12 of Manufacturing Method 32.

**Manufacturing Method 41**

Compound (218) of Manufacturing Method 32 can be produced in the following manner, for example.



(Where m, n,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ , and Y are defined the same as in section [1],  $\text{R}^{112}$  is the same as in Manufacturing Method 31,  $\text{R}^{55}$  is the same as in Manufacturing Method 32,  $\text{R}^{60}$  is methyl or ethyl, and  $\text{R}^{61}$  is Boc.)

### 1) Step 1

Compound (264) can be produced from compound (262) in the same manner as noted in the literature (such as WO 00/18790).

### 2) Step 2

Compound (265) can be produced from compound (264) in the same manner as in

Step 3 of Manufacturing Method 9.

3) Step 3

Compound (266) can be produced from compound (265) in the same manner as in Step 4 of Manufacturing Method 19.

4) Step 4

Compound (268) can be produced from compound (266) in the same manner as in Step 5 of Manufacturing Method 19.

5) Step 5

Compound (269) can be produced from compound (268) in the same manner as in Step 2 of Manufacturing Method 2.

6) Step 6

Compound (271) can be produced from compound (269) in the same manner as in Step 1 of Manufacturing Method 32.

7) Step 7

Compound (276) can be produced from compound (271) in the same manner as in Steps 8 and 9 of Manufacturing Method 1.

8) Step 8

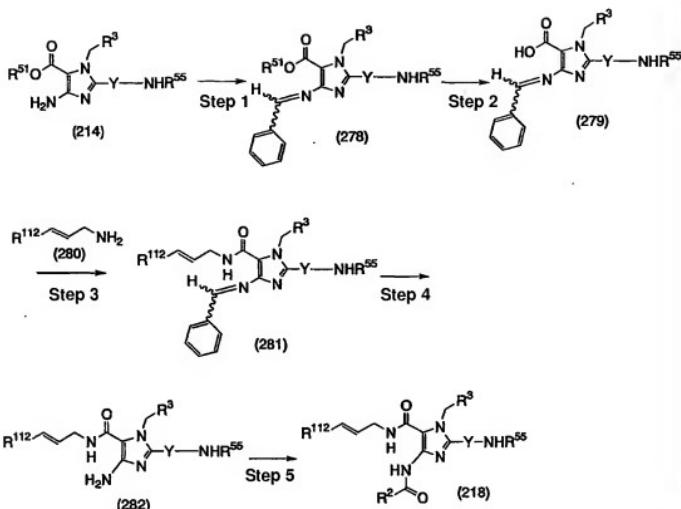
Compound (277) can be produced from compound (276) in the same manner as in Step 4 of Manufacturing Method 32.

9) Step 9

Compound (218) can be produced from compound (277) in the same manner as in Step 5 of Manufacturing Method 32.

Manufacturing Method 42

Compound (218) of Manufacturing Method 32 can be produced in the following manner, for example.



(Where R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and Y are defined the same as in section [1], R<sup>51</sup> and R<sup>55</sup> are the same as in Manufacturing Method 32, and R<sup>112</sup> is the same as in Manufacturing Method 31.)

1) Step 1

Compound (278) can be produced from compound (214) in the same manner as in Step 1 of Manufacturing Method 21.

2) Step 2

Compound (279) can be produced from compound (278) in the same manner as in Step 6 of Manufacturing Method 32.

3) Step 3

Compound (281) can be produced from compound (279) in the same manner as in Step 7 of Manufacturing Method 32.

4) Step 4

Compound (282) can be produced from compound (281) in the same manner as in Step 3 of Manufacturing Method 21. When R<sup>55</sup> of compound (281) is Boc, compounds in

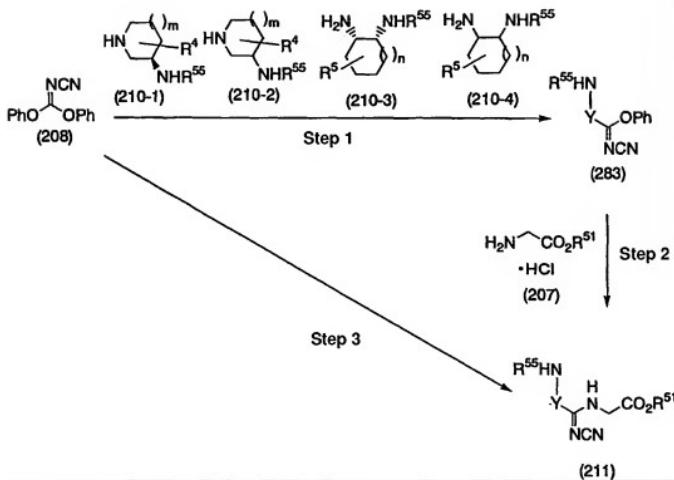
which R<sup>55</sup> of compound (282) is a hydrogen atom may be produced, but R<sup>55</sup> of compound (282) can be changed from a hydrogen atom to Boc in the same manner as in Step 1 of Manufacturing Method 10.

### 5) Step 5

Compound (218) can be produced from compound (282) in the same manner as in Step 5 of Manufacturing Method 32.

### Manufacturing Method 43

Compound (211) of Manufacturing Method 32 can be produced in the following manner, for example.



(Where m, n, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, and Y are defined the same as in section [1], and R<sup>51</sup> and R<sup>55</sup> are the same as in Manufacturing Method 32.)

### 1) Step 1

Compound (283) can be produced from compound (208) in the same manner as in Step 2 of Manufacturing Method 32.

### 2) Step 2

Compound (211) can be produced from compound (283) in the same manner as in Step 1 of Manufacturing Method 32.

### 3) Step 3

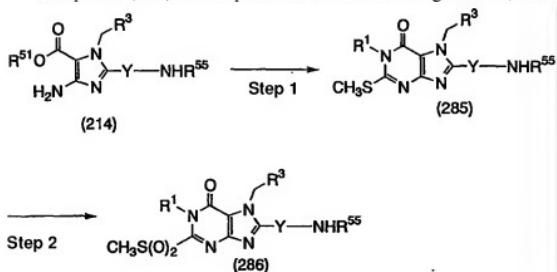
Compound (211) can be produced from compound (208) by the reactions shown in (1) and (2) below.

(1) Compound (208) is allowed to react with compounds (210-1), (210-2), (210-3), or (210-4) in an inert solvent. Examples of inert solvents include alcohol-based solvents such as methanol, ethanol, and 2-propanol.

(2) A reaction is carried out with the addition of a base and compound (207) to the reaction mixture of (1) in Step 3 of Manufacturing Method 43. Examples of bases include organic bases such as imidazole, triethylamine, diisopropylethylamine, tributylamine, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nona-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-ene, 4-(dimethylamino)pyridine, or picoline, and preferably triethylamine. The amount of compound (207) may normally be selected from the range of 3 to 10 equivalents relative to compound (208). The amount of the base may normally be selected from the range of 5 to 15 equivalents relative to compound (208). The reaction temperature may be selected from the range of about 50 to about 150°C.

Manufacturing Method 44

Compound (286) can be produced in the following manner, for example.

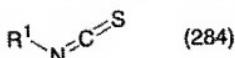


(Where R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, and Y are defined the same as in section [1], and R<sup>51</sup> and R<sup>55</sup> are the same as in Manufacturing Method 32.)

### 1) Step 1

Compound (285) can be produced from compound (214) by the reactions shown in (1) through (3) below.

Compound (214) is allowed to react with compound (284) represented by the following formula in the presence of a base in pyridine.



(Where R<sup>1</sup> is the same as in section [1].) The reaction temperature can be selected from the range of about 50 to about 150°C. The amount of compound (284) may normally be selected from the range of 1 to 3 equivalents.

(2) A reaction is brought about with the addition of a base to the reaction mixture of (1) Step 1 in Manufacturing Method 44. Examples of bases include cesium carbonate, potassium carbonate, and sodium carbonate. The amount of the base may normally be selected from the range of 1 to 5 equivalents. The reaction temperature may be selected from the range of about 50 to about 150°C.

(3) A reaction is brought about with the addition of methyl iodide to the reaction mixture of (2) Step 1 in Manufacturing Method 44. The amount of the methyl iodide may normally be selected from the range of 1 to 5 equivalents. The reaction temperature may be selected from the range of about -10 to about 40°C.

### 2) Step 2

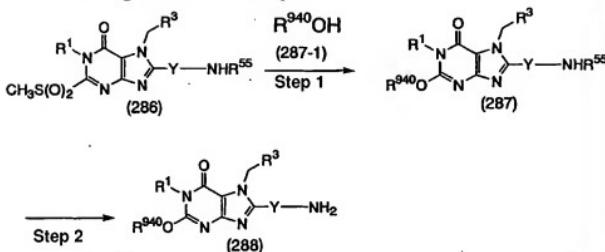
The following manufacturing methods (A) and (B) can be used as Step 2.

Manufacturing Method (A): Compound (286) can be produced by allowing compound (285) to react with a mixture of sodium tungstate and hydrogen peroxide aqueous solution in an inert solvent. Examples of inert solvents include alcohol based-solvents (such as ethanol, methanol, and 2-propanol) or organic acids (such as acetic acid or propionic acid). A mixture of alcohol and organic acid is usually used. The amount of sodium tungstate may normally be selected from the range of 1 to 5 equivalents relative to compound (285). The amount of hydrogen peroxide aqueous solution (usually 30% aqueous solution) may normally be selected from the range of 10 to 100 equivalents relative to compound (285). The reaction temperature may be selected from the range of about -10 to about 40°C.

Manufacturing Method (B): Compound (286) can be produced by allowing compound (285) to react with Oxone (registered trademark, by Aldrich) in an inert solvent. Examples of inert solvents include alcohol based-solvents (such as ethanol, methanol, and 2-propanol). The amount of Oxone (registered trademark, by Aldrich) may normally be selected from the range of 1 to 20 equivalents relative to compound (285). The reaction temperature may be selected from the range of about -10 to about 40°C.

#### Manufacturing Method 45

Compound (288) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.



(Where R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, and Y are defined the same as in section [1], R<sup>51</sup> is the same as in Manufacturing Method 32, and R<sup>940</sup>O represents the “optionally substituted alkoxy groups,” “optionally substituted aryloxy groups,” “optionally substituted aralkyloxy groups,” or “optionally substituted heteroaryloxy groups” of R<sup>2</sup> in section [1] or groups represented by (T1) through (T6).)

#### 1) Step 1

Compound (287) can be produced by bringing about a reaction with compound (287-1) which has reacted with a base and compound (286) in an inert solvent. Examples of bases include potassium tert-butoxide, sodium tert-butoxide, cesium carbonate, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium phenoxide, potassium phenoxide, and sodium hydride, and preferably sodium hydride. The amount of the base may normally be selected from the range of 1 to 5 equivalents relative to compound (287-1). Examples of

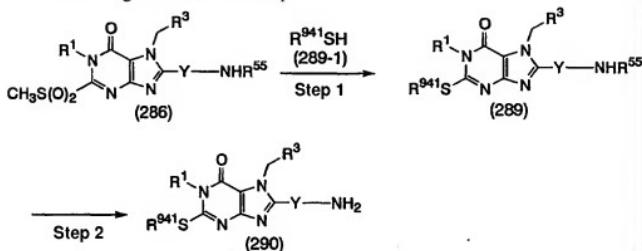
inert solvents include tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, N,N-dimethyl formamide, or mixtures of such solvents. The reaction temperature may be selected from the range of about -10 to about 50°C.

### 2) Step 2

Compound (288) can be produced from compound (287) in the same manner as in Step 12 of Manufacturing Method 32.

### Manufacturing Method 46

Compound (290) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.



(Where  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$ , and  $\text{Y}$  are defined the same as in section [1],  $\text{R}^{55}$  is the same as in Manufacturing Method 32, and  $\text{R}^{941}\text{S}$  represents the “optionally substituted alkylthio groups” or “optionally substituted arylthio groups” of  $\text{R}^2$  in section [1].)

### 1) Step 1

Compound (289) can be produced from compound (286) in the same manner as in Step 1 of Manufacturing Method 45.

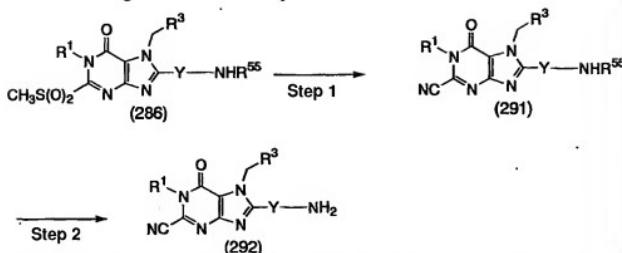
### 2) Step 2

Compound (290) can be produced from compound (289) in the same manner as in Step 12 of Manufacturing Method 32.

### Manufacturing Method 47

Compound (292) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced

in the following manner, for example.



(Where R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, and Y are defined the same as in section [1], and R<sup>55</sup> is the same as in Manufacturing Method 32.)

#### 1) Step 1

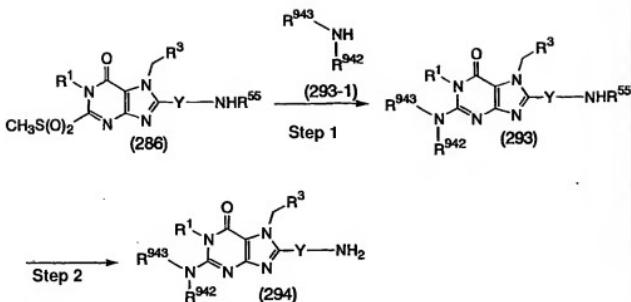
Compound (291) can be produced by a reaction between compound (286) and sodium cyanide or potassium cyanide in an inert solvent. The amount of the sodium cyanide or potassium cyanide may normally be selected from the range of 0.8 to 5 equivalents relative to compound (286). Examples of inert solvents include tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, N,N-dimethyl formamide, or mixtures of such solvents. The reaction temperature may be selected from the range of about -10 to about 50°C.

#### 2) Step 2

Compound (290) can be produced from compound (289) in the same manner as in Step 12 of Manufacturing Method 32.

#### Manufacturing Method 48

Compound (294) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.



(Where R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, and Y are defined the same as in section [1], R<sup>55</sup> is the same as in Manufacturing Method 32, and R<sup>942</sup>R<sup>943</sup>N represents the “optionally substituted nitrogen-bearing saturated heterocyclic groups” and “optionally substituted amino groups” of R<sup>2</sup> in section [1].)

### 1) Step 1

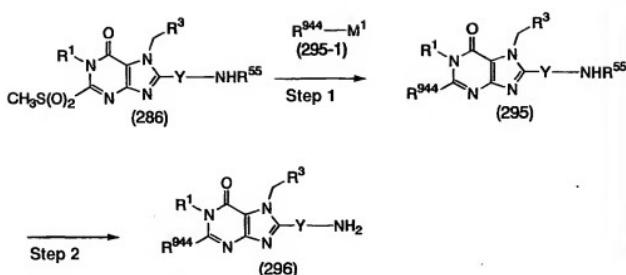
Compound (293) can be produced by a reaction between compound (286) and compound (293-1) in the presence or absence of an inert solvent. The amount of compound (293-1) may normally be selected from the range of 10 to 100 equivalents relative to compound (286). Compound (293-1) can be used as solvent when in the form of a liquid. Examples of inert solvents include alcohol based-solvents (such as ethanol, methanol, and 2-propanol). The reaction temperature may be selected from the range of about 50 to about 150°C.

### 2) Step 2

Compound (294) can be produced from compound (293) in the same manner as in Step 12 of Manufacturing Method 32.

### Manufacturing Method 49

Compound (296) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.



(Where  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$ , and  $\text{Y}$  are defined the same as in section [I],  $\text{M}^1$  is the same as in Manufacturing Method 22,  $\text{R}^{55}$  is the same as in Manufacturing Method 32, and  $\text{R}^{942}$  represents the “optionally substituted alkyl groups,” “optionally substituted cycloalkyl groups,” “optionally substituted alkenyl groups,” or “optionally substituted aryl groups,” “optionally substituted heteroaryl groups,” “optionally substituted heteroarylalkyl,” and “optionally substituted aralkyl groups” of  $\text{R}^2$  in section [I].

### 1) Step 1

Compound (295) can be produced by a reaction between compound (286) and compound (295-1) in an inert solvent. The amount of compound (295-1) may normally be selected from the range of 3 to 10 equivalents relative to compound (286). Examples of inert solvents include tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, N,N-dimethyl formamide, or mixtures of such solvents. The reaction temperature may be selected from the range of about -10 to about 50°C.

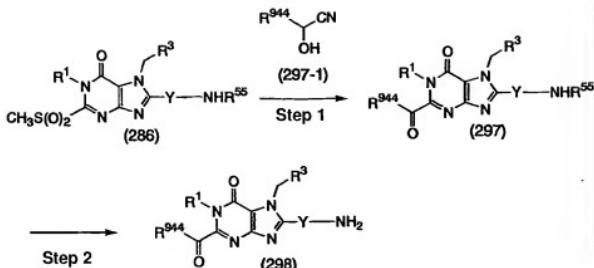
### 2) Step 2

Compound (296) can be produced from compound (295) in the same manner as in Step 12 of Manufacturing Method 32.

### Manufacturing Method 50

Compound (298) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.

199



(Where R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, and Y are defined the same as in section [1], R<sup>55</sup> is the same as in Manufacturing Method 32, and R<sup>944</sup>C(O) represents the “optionally substituted aroyl groups” and “optionally substituted nitrogen-bearing heteroarylcarbonyl groups” of R<sup>2</sup> in section [1].)

### 1) Step 1

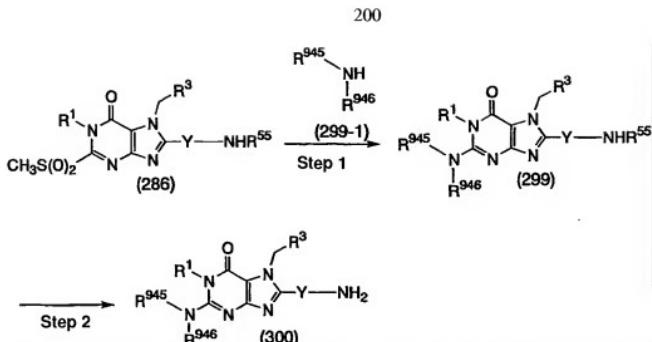
Compound (297) can be produced by a reaction between compound (286) and compound (297-1) in an inert solvent in the presence of a base. The amount of compound (297-1) may normally be selected from the range of 3 to 10 equivalents relative to compound (286). Examples of bases include sodium hydride. Examples of inert solvents include tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, N,N-dimethyl formamide, or mixtures of such solvents. The reaction temperature may be selected from the range of about 50 to about 150°C.

### 2) Step 2

Compound (298) can be produced from compound (297) in the same manner as in Step 12 of Manufacturing Method 32.

## Manufacturing Method 51

Compound (300) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.



(Where  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$ , and  $\text{Y}$  are defined the same as in section [1],  $\text{R}^{55}$  is the same as in Manufacturing Method 32, and  $\text{R}^{945}\text{R}^{946}\text{N}$  represents the “optionally substituted heteroaryl groups (such as pyrrole, imidazole, and pyrazole)” and “optionally substituted amino groups” of  $\text{R}^2$  in section [1].)

### 1) Step 1

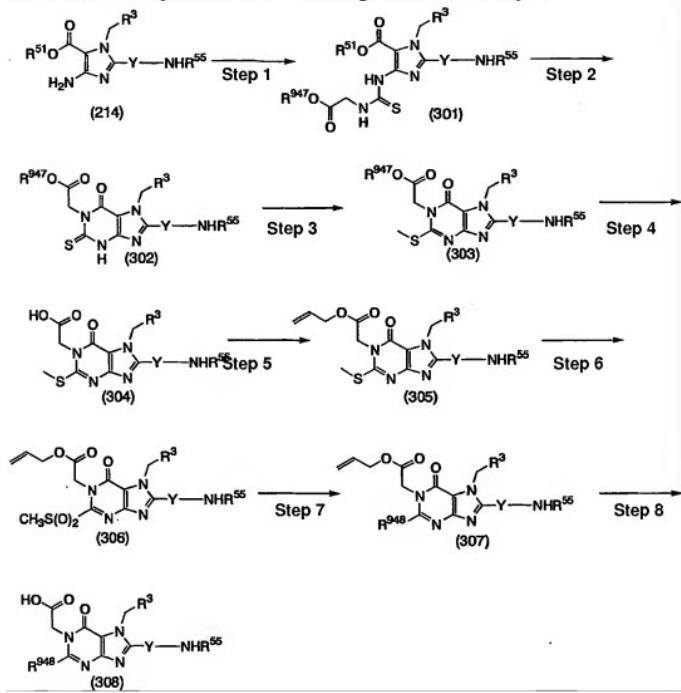
Compound (299) can be produced by allowing compound (299-1) to react with compound (286) and a base in an inert solvent. Examples of bases include potassium tert-butoxide, sodium tert-butoxide, cesium carbonate, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium phenoxide, potassium phenoxide, and sodium hydride, and preferably sodium hydride. The amount of the base may normally be selected from the range of 1 to 3 equivalents relative to compound (299-1). The amount of compound (299-1) may normally be selected from the range of 2 to 10 equivalents relative to compound (286). Examples of inert solvents include tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, N,N-dimethyl formamide, or mixtures of such solvents. The reaction temperature may be selected from the range of about -10 to about 50°C.

### 2) Step 2

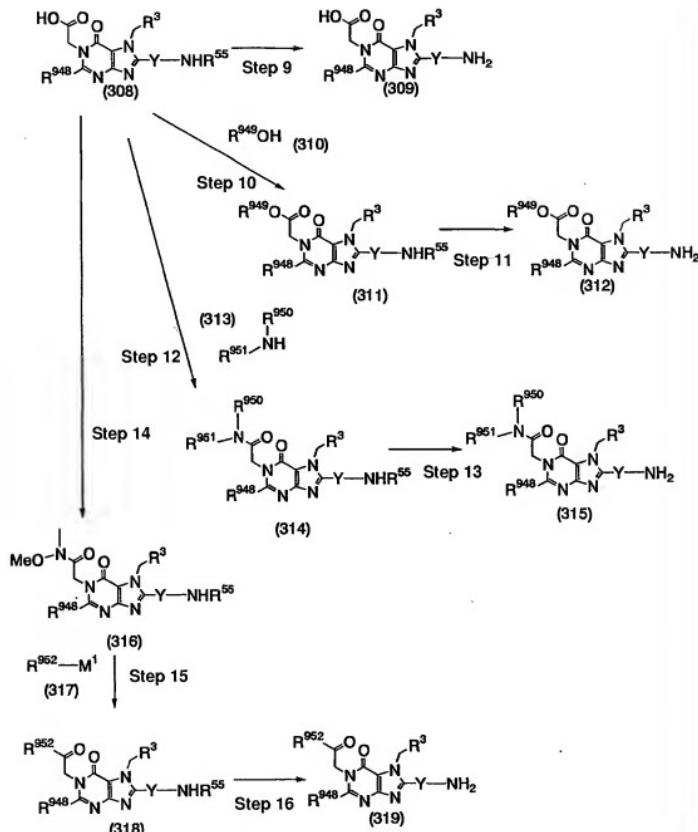
Compound (300) can be produced from compound (299) in the same manner as in Step 12 of Manufacturing Method 32.

## Manufacturing Method 52

Compounds (309), (312), (315), and (319) out of the compounds represented by Formula (I) can be produced in the following manner, for example.



202



(Where R<sup>3</sup> and Y are defined the same as in section [1], M<sup>1</sup> is the same as in Manufacturing Method 22, R<sup>51</sup> and R<sup>55</sup> are the same as in Manufacturing Method 32, R<sup>947</sup> is methyl, ethyl, propyl, or 2-propyl, R<sup>949</sup>OC(O) represents the "optionally substituted alkoxycarbonyl groups" given as examples of substituents for the "optionally substituted alkyl groups" of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> in section [1], R<sup>950</sup>R<sup>951</sup>NC(O) represents the "optionally

substituted carbamoyl groups" given as examples of substituents for the "optionally substituted alkyl groups" of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> in section [1], R<sup>952</sup>C(O) represents the "optionally substituted aroyl groups" given as examples of substituents for the "optionally substituted alkyl groups" of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> in section [1], and R<sup>948</sup> represents the "optionally substituted alkoxy groups," "optionally substituted aryloxy groups," optionally substituted aralkyloxy groups," "optionally substituted heteroaryloxy groups," "optionally substituted alkylthio groups," "optionally substituted arylthio groups," "optionally substituted alkyl groups," "optionally substituted cycloalkyl groups," "optionally substituted alkenyl substituents," "optionally substituted aryl groups," "optionally substituted heteroaryl groups," "optionally substituted heteroarylalkyls," and "optionally substituted aralkyl groups," "optionally substituted amino groups," "optionally substituted nitrogen-bearing saturated heterocyclic groups," "optionally substituted heteroaryl groups (such as pyrrole, imidazole, and pyrazole)," "optionally substituted aroyl groups," and "optionally substituted nitrogen-bearing heteroarylcarbonyl groups" of R<sup>2</sup> in section [1].)

#### Steps 1 to 3

Compound (303) can be produced from compound (214) in the same manner as noted in the literature (such as *J. Heterocyclic Chem.* 36, 1119 (1999)).

#### Step 4

Compound (304) can be produced from compound (303) in the same manner as in Step 6 of Manufacturing Method 32.

#### Step 5

Compound (305) can be produced from compound (304) in the same manner as noted in the literature (such as *Comprehensive Organic transformation*, R.C. Larock, VCH publisher Inc., (1989)).

#### 4) Step 6

Compound (306) can be produced from compound (305) in the same manner as in Step 2 of Manufacturing Method 44.

#### Step 7

Compound (307) can be produced from compound (306) in the same manner as in Step 1 of Manufacturing Method 45, Step 1 of Manufacturing Method 46, Step 1 of Manufacturing Method 47, Step 1 of Manufacturing Method 48, Step 1 of Manufacturing Method 49, Step 1 of Manufacturing Method 50, and Step 1 of Manufacturing Method 51.

Step 8

Compound (308) can be produced from compound (307) in the same manner as in Step 6 of Manufacturing Method 32.

7) Step 9

Compound (309) can be produced from compound (308) in the same manner as in Step 15 of Manufacturing Method 32.

8) Step 10

Compound (311) can be produced from compound (308) in the same manner as noted in the literature (such as Comprehensive Organic transformation, R.C. Larock, VCH publisher Inc., (1989)).

9) Step 11

Compound (312) can be produced from compound (311) in the same manner as in Step 15 of Manufacturing Method 32.

10) Step 12

Compound (314) can be produced from compound (308) in the same manner as in Step 5 of Manufacturing Method 19.

11) Step 13

Compound (315) can be produced from compound (314) in the same manner as in Step 15 of Manufacturing Method 32.

12) Steps 14 and 15

Compound (318) can be produced from compound (308) in the same manner as in Steps 2 and 3 of Manufacturing Method 23.

13) Step 16

Compound (319) can be produced from compound (318) in the same manner as in Step 15 of Manufacturing Method 32.

The starting material compounds in the steps of the above manufacturing methods can also be used in the form of salts. In addition, when the starting material compounds of the reactions have groups that will be active in the reaction, such as hydroxyl groups, amino groups, and carboxyl groups, those groups can be protected in advance as needed with suitable protective groups at sites other than sites intended for reaction, and the protective groups can be eliminated after the various reactions or after a few reactions, giving the target product. Any protective group commonly used in the field of organic synthetic chemistry may be used as protective groups to protect hydroxyl groups, amino groups, carboxyl groups, or the like, and such protective groups can be introduced and removed according to common methods (such as the methods described in Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1991)).

Examples of protective groups for a hydroxyl group include a tert-butyldimethylsilyl group, methoxymethyl group, and tetrahydropyranyl group. Examples of protective groups for an amino group include a tert-butoxycarbonyl group and benzoyloxycarbonyl group. The protective group for a hydroxyl group can be removed by reaction in a solvent such as aqueous methanol, aqueous ethanol, or aqueous tetrahydrofuran in the presence of a base or an acid such as sulfuric acid or acetic acid. A tert-butyldimethylsilyl group can also be removed in a solvent such as tetrahydrofuran in the presence of tetrabutylammonium fluoride, for example. A tert-butoxycarbonyl group, which is a protective group for an amino group, can be removed, for example, by reaction in a solvent such as aqueous tetrahydrofuran, dichloromethane, chloroform, or aqueous methanol in the presence of an acid such as hydrochloric acid or trifluoroacetic acid. A benzoyloxycarbonyl group can be removed, for example, by reaction in a solvent such as acetic acid in the presence of an acid such as hydrobromic acid.

Tert-butyl esters, ortho-esters, acid amides, and the like can be used to protect carboxyl groups. Tert-butyl esters can be removed, for example, by reaction in an aqueous solvent in the presence of hydrochloric acid, ortho-esters can be removed, for example, by treatment in a solvent, such as aqueous methanol, aqueous tetrahydrofuran, or aqueous 1,2-dimethoxyethane, with an acid and then an alkali such as sodium hydroxide. Acid amides can be removed by reaction in a solvent such as water, aqueous

methanol, or aqueous tetrahydrofuran in the presence of an acid such as hydrochloric acid or sulfuric acid.

The compounds represented by Formula (I) include those with optically active centers, and can therefore be obtained in the form of racemates or, when optically active starting materials are used, in the form of optically active isomers. If necessary, racemates that have been obtained can be physically or chemically resolved into optical antipodes by a known method. Diastereomers are preferably formed from the racemates by a reaction using an optical resolution agent. Diastereomers in different form can be resolved by a known method such as fractional crystallization.

The compounds of Formula (I) or prodrugs thereof can be made into salts by, for example, being mixed with a pharmaceutically acceptable acid in a solvent such as water, methanol, ethanol, or acetone. Examples of pharmaceutically acceptable acids include inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, or nitric acid; and organic acids such as acetic acid, propionic acid, oxalic acid, succinic acid, lactic acid, malic acid, tartaric acid, citric acid, maleic acid, fumaric acid, methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, benzenesulfonic acid, or ascorbic acid.

Potential applications for the compounds of the present invention are in the treatment of various diseases through their inhibitory action on DPP-IV. The compounds of the present invention are useful for controlling prediabetic postprandial hyperglycemia, treating non-insulin-dependent diabetes, treating autoimmune diseases such as arthritis and rheumatoid arthritis, treating intestinal mucosal diseases, stimulating growth, controlling rejection of organ transplants and grafts, treating obesity, treating eating disorders, treating HIV infection, controlling metastasis, treating prostatic hypertrophy, treating pericementitis, and treating osteoporosis.

When the compounds of the present invention are used for therapeutic purposes, the pharmaceutical composition may be given in oral or parenteral form (such as intravenous, subcutaneous, or intramuscular injection, or local, transrectal, percutaneous, or pernasal administration). Examples of compositions for oral administration include tablets,

capsules, pills, granules, dispersions, liquids, and suspensions. Examples of compositions for parenteral administration include aqueous or oil-based agents for injection, ointments, creams, lotions, aerosols, suppositories, and patches. These agents can be prepared using conventionally known techniques, and can contain nontoxic or inert carriers or excipients commonly used in the pharmaceutical field.

Although the dosage will vary from compound to compound and will depend on the patient's disease, age, weight, gender, symptoms, and the route of administration, the usual dose of the compounds of the invention for adults (50 kg body weight) will be 0.1 to 1000 mg/day, and preferably 1 to 300 mg/day, once a day or divided into two or three portions per day. They may also be given once every few days to every few weeks.

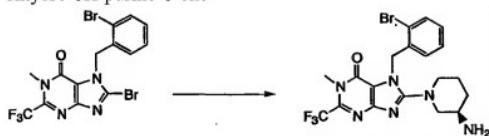
The compounds of the present invention can also be used concomitantly with other agents for the treatment of diabetes.

### Examples

The present invention is illustrated in further detail by, but is not limited to, the following reference examples, examples, and test examples. The compounds given in the following reference examples and examples do not always conform to IUPAC nomenclature.

#### Example 1

8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(2-bromobenzyl)-1-methyl-2-trifluoromethyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



An ethanol (6 mL) solution of (R)-tert-3-butyl piperidin-3-yl carbamate (158 mg), triethylamine (22  $\mu$ L), and 8-bromo-7-(2-bromobenzyl)-1-methyl-2-trifluoromethyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one (36 mg) was heated and stirred for 12 hours in a sealed tube at 100°C. The reaction solution was cooled to 25°C, concentrated at reduced pressure, and purified by column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 5/1 to 2/1), giving a product (42 mg). Then, 4N hydrochloric acid/1,4-dioxane solution (20 mL) was added to a 1,4-dioxane solution (2 mL) of the product, and the mixture was stirred for 2.5 hours at

25°C. The solvent was removed by concentration at reduced pressure, and saturated sodium bicarbonate (50 mL) aqueous solution was poured in, followed by extraction with chloroform (30 mL × 2) and then ethyl acetate (30 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated at reduced pressure, and the titled product (25 mg) was obtained in the form of white solids through purification by preparative thin layer chromatography (silica gel, chloroform/methanol = 10/1).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26–7.15 (m, 2H), 6.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.57–3.54 (m, 1H), 3.39–3.34 (m, 1H), 3.05–2.95 (m, 2H), 2.85–2.78 (m, 1H), 1.97–1.94 (m, 1H), 1.72–1.58 (m, 2H), 1.37–1.22 (m, 1H).

MS (ESI+) 485 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

### Example 2

8-[{(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(2-cyanobenzyl)-1-methyl-2-trifluoromethyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



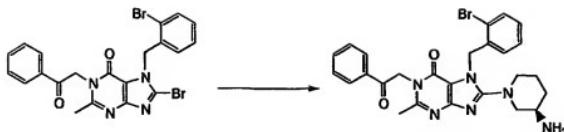
The titled product (21 mg) was obtained in the form of white solids when synthesized in the same manner as in Example 1 using the compound of Reference Example 3 as starting material.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.57–7.53 (m, 1H), 7.45–7.40 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.50–3.47 (m, 1H), 3.35–3.31 (m, 1H), 3.05–2.96 (m, 2H), 2.80–2.73 (m, 1H), 1.95–1.91 (m, 1H), 1.75–1.61 (m, 2H), 1.28–1.25 (m, 1H).

MS (ESI+) 432 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

### Example 3

8-[{(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(2-bromobenzyl)-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-2-methyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



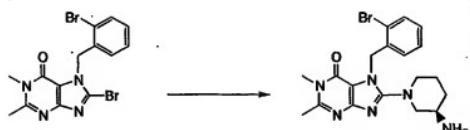
The titled product (55 mg) was obtained in the form of white solids when synthesized in the same manner as in Example 1 using the compound of Reference Example 2 as starting material.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66–7.48 (m, 4H), 7.27–7.21 (m, 2H), 7.15–7.10 (m, 1H), 6.82 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.49–3.44 (m, 1H), 3.38–3.33 (m, 1H), 2.99–2.95 (m, 2H), 2.75–2.68 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.94–1.88 (m, 1H), 1.68–1.63 (m, 2H), 1.35–1.25 (m, 1H).

MS (ESI+) 535 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

#### Example 4

8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(2-bromobenzyl)-1,2-dimethyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



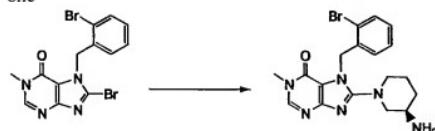
An ethanol (8 mL) solution of (R)-tert-3-butyl piperidin-3-yl carbamate (215 mg) and 8-bromo-7-(2-bromobenzyl)-1,2-dimethyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one (88 mg) was heated and stirred for 25 hours in a sealed tube at 100°C. The reaction solution was cooled to 25°C and then concentrated at reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography (silica gel, chloroform/methanol = 200/1 to 50/1), giving a product (120 mg). Then, 4N hydrochloric acid/1,4-dioxane solution (20 mL) was added to a 1,4-dioxane solution (2 mL) of the product, and the mixture was stirred for 3 hours at 25°C. The reaction solvent was removed by concentration at reduced pressure, and saturated sodium bicarbonate (50 mL) aqueous solution was poured in, followed by extraction with chloroform (50 mL × 2) and then ethyl acetate (50 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated at reduced pressure, giving the titled product (94 mg) in the form of white solids.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.61–7.58 (m, 1H), 7.24–7.12 (m, 2H), 6.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.46–3.43 (m, 1H), 3.35–3.30 (m, 1H), 2.97–2.91 (m, 2H), 2.73–2.66 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.91–1.83 (m, 1H), 1.69–1.57 (m, 2H), 1.30–1.22 (m, 1H).

MS (ESI+) 431 (M<sup>+</sup>+1, 88%).

## Example 5

8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(2-bromobenzyl)-1-methyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



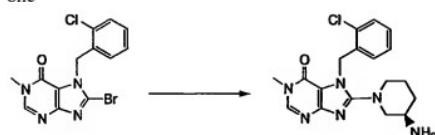
The titled product (86 mg) was obtained in the form of white solids when synthesized in the same manner as in Example 1 using the compound of Reference Example 8 as starting material.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.00 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.25–7.13 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 1.3, 7.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.46–3.42 (m, 1H), 3.35–3.30 (m, 1H), 2.98–2.90 (m, 2H), 2.74–2.68 (m, 1H), 1.95–1.85 (m, 1H), 1.74–1.53 (m, 2H), 1.28–1.19 (m, 1H).

MS (ESI+) 417 (M<sup>+</sup>+1, 82%).

## Example 6

8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



The titled product (87 mg) was obtained in the form of white solids when synthesized

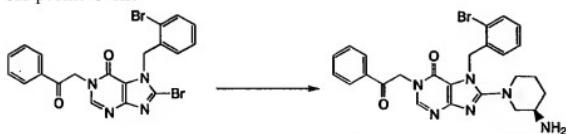
in the same manner as in Example 1 using the compound of Reference Example 7 as starting material.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.02 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.25–7.16 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 1.3, 7.5 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.52–3.48 (m, 1H), 3.33–3.28 (m, 1H), 3.05–2.95 (m, 2H), 2.82–2.77 (m, 1H), 1.98–1.90 (m, 1H), 1.85–1.57 (m, 2H) 1.37–1.26 (m, 1H).

MS (ESI+) 373 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

#### Example 7

8-[{(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(2-bromobenzyl)-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



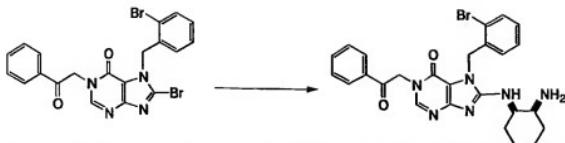
The titled product (90 mg) was obtained in the form of white solids when synthesized in the same manner as in Example 1 using the compound of Reference Example 9 as starting material.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.00–7.98 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.63–7.56 (m, 2H), 7.51–7.48 (m, 2H), 7.24–7.22 (m, 1H), 7.15–7.12 (m, 1H), 6.82–6.80 (m, 1H), 5.52 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.48–3.33 (m, 2H), 2.98–2.93 (m, 2H), 2.75–2.69 (m, 1H) 1.92–1.89 (m, 1H), 1.70–1.60 (m, 2H), 1.26–1.23 (m, 1H).

MS (ESI+) 521 (M<sup>+</sup>+1, 88%).

#### Example 8

8-{(cis-2-aminocyclohexyl)amino}-7-(2-bromobenzyl)-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



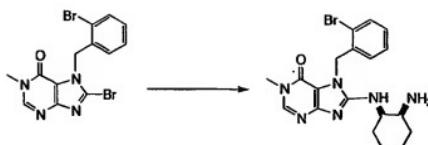
An ethanol (2 mL) solution of cis-1,2-diaminocyclohexane (86  $\mu$ L), diisopropylethylamine (50  $\mu$ L), and 8-bromo-7-(2-bromobenzyl)-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1,7-dihydro-6H-purine-6-one (75 mg) was heated and stirred for 12 hours in a sealed tube at 100°C. The reaction solution was cooled to 25°C, the solvent was then concentrated at reduced pressure, and chloroform was added to wash the organic layer. The organic layer was then dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated at reduced pressure, and the resulting residue was purified on a silica gel column chromatograph (silica gel, chloroform/methanol = 5/1), giving the titled product (6 mg) in the form of light yellow solids.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.98–7.96 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.62–7.60 (m, 1H), 7.52–7.43 (m, 3H), 7.26–7.21 (m, 1H), 7.11–7.05 (m, 2H), 5.83 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 5.61 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.60–4.53 (m, 1H), 3.72–3.69 (m, 1H), 3.13–3.08 (m, 1H), 1.98–1.24 (m, 7H).

MS (ESI+) 535 ( $M^+ + 1$ , 80%).

#### Example 9

8-{[cis-2-aminocyclohexyl]amino}-7-(2-bromobenzyl)-1-methyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



An N-methyl pyrrolidinone (3 mL) solution of cis-1,2-diaminocyclohexane (0.2 mL), diisopropylethylamine (46  $\mu$ L), and 8-bromo-7-(2-bromobenzyl)-1-methyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one (70 mg) was heated and stirred for 6 hours in a sealed tube at 160°C. The

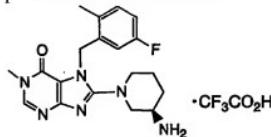
reaction solution was cooled to 25°C, the solvent was then concentrated at reduced pressure, and chloroform was added to wash the organic layer. The organic layer was then dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated at reduced pressure, and the resulting residue was purified on a silica gel column chromatograph (silica gel, chloroform/methanol = 10/1 to chloroform/methanol/triethylamine = 10/1/0.1), giving the titled product (71 mg) in the form of light yellow solids.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.92 (s, 1H), 7.59–7.57 (m, 1H), 7.24–7.21 (m, 1H), 7.19–7.16 (m, 1H), 6.97–6.94 (m, 1H), 5.67 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.23–5.17 (m, 1H), 4.13–4.11 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.23–3.21 (m, 1H), 1.76–1.26 (m, 7H).

MS (ESI+) 431 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

#### Example 10

8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(2-methyl-5-fluorobenzyl)-1-methyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one trifluoroacetate



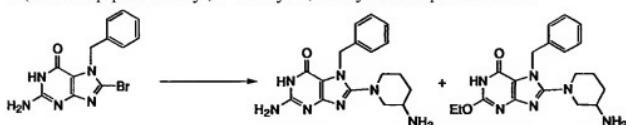
The compound of Reference Example 14 was synthesized as the starting material in the same manner as in Reference Example 2, and the resulting product was synthesized in the same manner as in Example 1. The reaction product was purified by liquid chromatography (HPLC), giving the titled product (21 mg) in the form of white solids.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.99 (s, 1H), 7.16–7.13 (m, 1H), 6.88–6.84 (m, 1H), 6.40–6.37 (m, 1H), 5.42 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.48–3.44 (m, 1H), 3.34–3.30 (m, 1H), 2.98–2.93 (m, 2H), 2.78–2.73 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.92–1.87 (m, 1H), 1.71–1.59 (m, 2H), 1.26–1.23 (m, 1H).

MS (ESI+) 371 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## Example 11

2-amino-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one and 2-ethoxy-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



Sodium sulfite (323 mg) was added to an ethanol (10 mL) solution of concentrated sulfuric acid (0.4 mL) and 2-amino-8-bromo-7-benzyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one (500 mg), and the mixture was stirred for 2 hours while heated to reflux. Water (50 mL) and saturated sodium bicarbonate aqueous solution (20 mL) were added, and the precipitated crystals were filtered off and dried at reduced pressure. The resulting solids were then suspended in N-methylpyrrolidinone (10 mL), 3-aminopiperidine dihydrochloride (500 mg) and diisopropylethylamine (1.6 mL) were added, and the mixture was stirred for 30 hours in a sealed tube at 110°C. The reaction solution was cooled to 25°C, and 2N-hydrochloric acid aqueous solution (30 mL) was then added, followed by extraction with ethyl acetate (50 mL). Potassium carbonate was added to the aqueous layer, rendering it alkaline, and the precipitated solids were filtered off. Chloroform (30 mL) was added to the filtrate, the precipitated crystals were filtered off, and the crystals were washed with methanol (10 mL) and dried, giving 2-amino-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one (48 mg). The above chloroform layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated at reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography (silica gel, chloroform/methanol = 10/1 to chloroform/methanol/triethylamine = 10/1/0.1), giving 2-ethoxy-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one (10 mg).

2-amino-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.32–7.14 (m, 5H), 6.05 (s, 2H), 5.30 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.43–3.17 (m, 2H), 2.80–2.67 (m, 2H), 2.57–2.46 (m, 1H), 1.84–1.76 (m, 1H), 1.72–1.60 (m, 1H), 1.59–1

.45 (m, 1H), 1.20–1.07 (m, 1H).  
 MS (ESI+) 340 (M<sup>+</sup>+1, 45%).

2-ethoxy-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one:  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.34–7.17 (m, 5H), 5.47 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.58–3.52 (m, 1H), 3.28–3.15 (m, 2H), 2.98–2.88 (m, 2H), 2.06–1.98 (m, 1H), 1.83–1.73 (m, 1H), 1.70–1.58 (m, 1H), 1.55–1.43 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H).  
 MS (ESI+) 369 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

#### Example 12

2-dimethylamino-8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-benzyl-1-methyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one

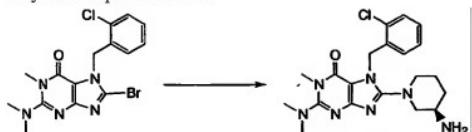


An ethanol (5 mL) suspension of diisopropylethylamine (0.26 mL), (R)-3-aminopiperidine dihydrochloride (53 mg), and 1-methyl-2-dimethylamino-8-bromo-7-benzyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one (55 mg) was heated and stirred for 100 hours at 110°C. The reaction solution was cooled to 25°C and then concentrated at reduced pressure, and saturated brine was added to the residue for extraction with chloroform. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated at reduced pressure, giving the titled product (61 mg).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.40–7.18 (m, 5H), 5.46 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.56–3.46 (m, 1H), 3.32–3.25 (m, 1H), 2.83 (s, 6H), 3.12–2.78 (m, 3H), 2.01–1.92 (m, 1H), 1.80–1.70 (m, 1H), 1.69–1.57 (m, 1H), 1.43–1.33 (m, 1H).  
 MS (ESI+) 382 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## Example 13

2-dimethylamino-8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



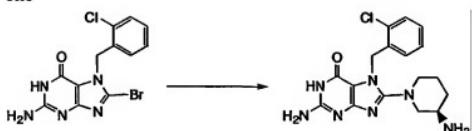
The titled product (34 mg) was obtained in the form of a brown oil when synthesized in the same manner as in Example 12 using the compound of Reference Example 6 as starting material.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.37 (m, 1H), 7.23–7.13 (m, 2H), 6.86–6.81 (m, 1H), 5.52 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.45–3.39 (m, 1H), 3.34–3.26 (m, 1H), 2.97–2.87 (m, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.72–2.65 (m, 1H), 1.93–1.84 (m, 1H), 1.73–1.53 (m, 2H), 1.28–1.17 (m, 1H).

MS (ESI+) 416 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## Example 14

2-amino-8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(2-chlorobenzyl)-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



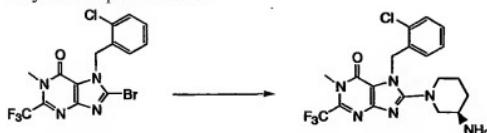
The titled product (83 mg) was obtained in the form of a brown oil when synthesized in the same manner as in Example 12 using the compound of Reference Example 11 as starting material.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.50–7.45 (m, 1H), 7.36–7.23 (m, 2H), 6.72–6.67 (m, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.40–3.25 (m, 1H), 3.18–3.10 (m, 1H), 2.77–2.60 (m, 2H), 2.56–2.47 (m, 1H), 1.79–1.70 (m, 1H), 1.63–1.53 (m, 1H), 1.48–1.34 (m, 1H), 1.15–1.03 (m, 1H).

MS (ESI+) 374 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## Example 15

8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-2-trifluoromethyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



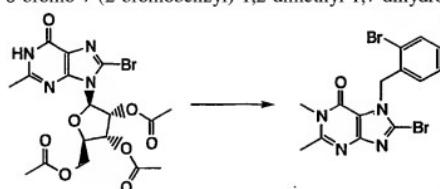
The titled product (53 mg) was obtained in the form of white solids when synthesized in the same manner as in Example 1 using the compound of Reference Example 25 as starting material.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.45–7.42 (m, 1H), 7.26–7.18 (m, 2H), 6.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.68 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.51–3.48 (m, 1H), 3.41–3.37 (m, 1H), 3.05–2.91 (m, 2H), 2.77–2.70 (m, 1H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.71–1.58 (m, 2H), 1.28–1.25 (m, 1H).

MS (ESI+) 441 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## Reference Example 1

8-bromo-7-(2-bromobenzyl)-1,2-dimethyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



A mixture of 2',3',5'-tri-O-(acetoxy)-2-methyl-8-bromoinosine (393 mg), 85% phosphoric acid aqueous solution (160 μL), and acetic anhydride (4 mL) was mixed for 1.5 hours at 100°C. The mixture was then cooled to 25°C, and the precipitated solids were filtered off. The solids were washed with chloroform and then dried at reduced pressure, giving a deribosylated compound (0.427 g). The spectrum of the compound is given below.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.30 (bs, 1H), 2.34 (s, 3H).

MS (ESI+) 229 (M<sup>+</sup>, 100%).

The deribosylated compound (0.701 g) was then dissolved in N,N-dimethyl formamide (20 mL) at 25°C, sodium bicarbonate (390 mg) was added to the resulting solution, and the mixture was stirred over night. Potassium carbonate (270 mg) and 2-bromobenzyl bromide (390 mg) were also added, and the mixture was stirred for 7 hours. Toluene (20 mL) was added to the reaction solution for concentration at reduced pressure (4 times), and saturated sodium bicarbonate aqueous solution (50 mL) was added to the residue, followed by extraction twice with ethyl acetate (100 mL). The organic layer was concentrated at reduced pressure, and the precipitated solids were filtered and washed with toluene and thoroughly dried, giving a crude product (250 mg). Sodium hydride (30 mg, 60% oil dispersion) was added to an N,N-dimethyl formamide (10 mL) solution of the crude product (250 mg) at 25°C, the mixture was stirred for 15 minutes, methyl iodide (195 μL) was added, and the mixture was stirred for 4 hours at 25°C. Saturated sodium bicarbonate aqueous solution (10 mL) was poured into the reaction solution, toluene (20 mL) was then added for concentration at reduced pressure (twice), and saturated sodium bicarbonate aqueous solution (40 mL) was added to the residue for extraction twice with ethyl acetate (80 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated at reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/hexane = 1/2 to 3/1), giving the titled product (88 mg).

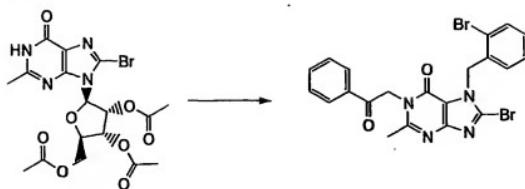
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.63–7.60 (m, 1H), 7.20–7.13 (m, 2H), 6.43–6.

.40 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

MS (ESI+) 411 (M<sup>+</sup>+1, 57%).

#### Reference Example 2

8-bromo-7-(2-bromobenzyl)-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-2-methyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



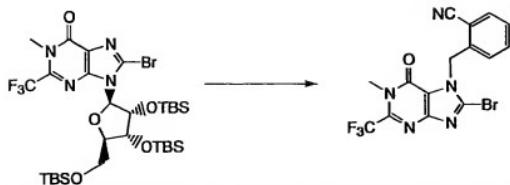
A mixture of 2',3',5'-tri-O-(acetoxy)-2-methyl-8-bromoinosine (1.052 g), 85% phosphoric acid aqueous solution (440  $\mu$ L), and acetic anhydride (10 mL) was mixed for 1.5 hours at 100°C. The mixture was then cooled to 25°C, and the precipitated solids were filtered off. The solids were washed with chloroform and then dried at reduced pressure, giving a deribosylated compound (1.157 g).

The deribosylated compound (1.157 g) was then dissolved in N,N-dimethyl formamide (30 mL) at 25°C, potassium bicarbonate (896 mg) and 2-bromobenzyl bromide (670 mg) were added to the resulting solution, and the mixture was stirred over night. Toluene (20 mL) was added to the reaction solution for concentration at reduced pressure (4 times), and saturated sodium bicarbonate aqueous solution (50 mL) was added to the residue, followed by extraction twice with ethyl acetate (100 mL). The organic layer was concentrated at reduced pressure, and the precipitated solids were filtered and washed with toluene and thoroughly dried, giving a crude product (200 mg). Sodium hydride (24 mg, 60% oil dispersion) was added to an N,N-dimethyl formamide (10 mL) solution of the crude product (200 mg) at 25°C, the mixture was stirred for 30 minutes,  $\alpha$ -bromoacetophenone (110 mg) was then added, and the mixture was stirred over night at 25°C. Saturated sodium bicarbonate aqueous solution (10 mL) was poured into the reaction solution, followed by concentration at reduced pressure, and saturated sodium bicarbonate aqueous solution (50 mL) was added to the residue for extraction twice with ethyl acetate (80 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated at reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/hexane = 1/5 to 3/1), giving the titled product (61 mg).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.03–8.00 (m, 2H), 7.68–7.49 (m, 4H), 7.22–7.12 (m, 2H), 6.48–6.45 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 2.52 (s, 3H).  
MS (ESI+) 517 (M<sup>+</sup> + 1, 100%).

### Reference Example 3

8-bromo-7-(2-cyanobenzyl)-1-methyl-2-trifluoromethyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



A mixture of 2',3',5'-tri-0-[tert-butyl(dimethyl)silyl]-1-methyl-2-trifluoromethyl-8-bromoinosine (244 mg) was used as starting material to synthesize the deribosylated form (268 g) in the same manner as in Reference Example 1. The spectrum of the compound is given below.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3.75 (d, J = 1.3 Hz, 3H).

MS (ESI+) 297 (M<sup>+</sup>+1, 81%).

The deribosylated compound (268 mg) was then dissolved in N,N-dimethyl formamide (10 mL) at 25°C, potassium bicarbonate (437 mg) and 2-bromobenzyl bromide (248 mg) were added, and the mixture was heated to 80°C and stirred for 4 hours. Toluene (20 mL) was added to the reaction solution for concentration at reduced pressure (repeated 3 times), and saturated sodium bicarbonate aqueous solution (50 mL) was added to the residue, followed by extraction twice with ethyl acetate (50 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated at reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/hexane = 1/5 to 1/1), giving the titled product (58 mg).

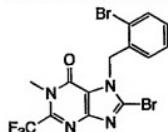
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.77–7.40 (m, 3H), 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H),

5.94 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

MS (ESI+) 412 (M<sup>+</sup>+1, 99%).

#### Reference Example 4

8-bromo-7-(2-bromobenzyl)-1-methyl-2-trifluoromethyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



The compound of Reference Example 23 was used as starting material for synthesis in the same manner as in Reference Example 2, giving the titled compound (36 mg) in the form of white solids.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.65–7.62 (m, 1H), 7.24–7.14 (m, 2H), 6.45–6

.41 (m, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.72 (d, J = 1.3 Hz, 3H).

MS (ESI+) 465 (M<sup>+</sup>+1, 45%).

## Reference Example 5

1-methyl-2-dimethylamino-8-bromo-7-benzyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



Sodium hydride (150 mg, 60% oil dispersion) was added to an N,N-dimethyl formamide (3 mL) suspension of 2-amino-8-bromo-7-benzyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one (300 mg) at room temperature, and the suspension was stirred for 1 hour. Methyl iodide (0.3 mL) was added, the mixture was stirred for 5 hours at the same temperature, and iced water was then added to the reaction mixture for extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 1/1 to ethyl acetate), giving the target product (55 mg).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.38–7.25 (m, 5H), 5.58 (s, 2H), 3.55 (s, 3H)

, 2.86 (s, 6H) .

MS (ESI+) 362 (M<sup>+</sup>+1, 92%) .

## Reference Example 6

1-methyl-2-dimethylamino-8-bromo-7-(2-chlorobenzyl)-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



Sodium hydride (118 mg, 60% oil dispersion) was added to an N,N-dimethyl formamide (2 mL) suspension of 2-amino-8-bromo-7-(2-chlorobenzyl)-1,7-dihydro-6H-purine-6-one (300 mg) at room temperature, and the suspension was stirred for 1 hour. Methyl iodide (0.26 mL) was added, the mixture was stirred for 5 hours at the same temperature, and iced water was then added to the reaction mixture for extraction with

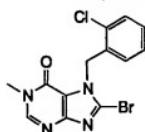
ethyl acetate. The organic layer was washed with water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 1/1), giving the target product (67 mg).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.43–7.40 (m, 1H), 7.25–7.11 (m, 2H), 6.54–6.52 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.89 (s, 6H).

MS (ESI+) 398 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

#### Reference Example 7

8-bromo-7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



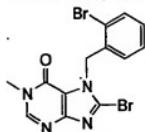
The compound of Reference Example 14 was used as starting material and 2-chlorobenzyl bromide was used for synthesis in the same manner as in Reference Example 2, giving the titled compound (130 mg) in the form of white solids.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.43–7.42 (m, 1H), 7.26–7.22 (m, 1H), 7.16–7.13 (m, 1H), 6.51–6.49 (m, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.59 (s, 3H).

MS (ESI+) 352 (M<sup>+</sup>, 66%).

#### Reference Example 8

8-bromo-7-(2-bromobenzyl)-1-methyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



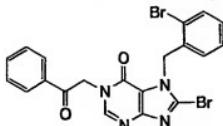
The compound of Reference Example 14 was used as starting material for synthesis in the same manner as in Reference Example 2, giving the titled compound (164 mg) in the form of white solids.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21–

7.14 (m, 2H), 6.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.59 (s, 3H).  
 MS (ESI+) 396 (M<sup>+</sup>+1, 51%).

## Reference Example 9

8-bromo-7-(2-bromobenzyl)-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1,7-dihydro-6H-purine-6-one

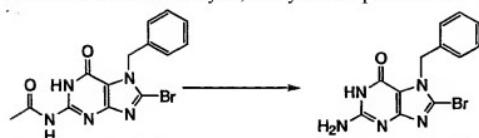


The compound of Reference Example 15 was used as starting material for synthesis in the same manner as in Reference Example 2, giving the titled compound (215 mg) in the form of white solids.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.02–7.99 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.67–7.64 (m, 1H), 7.61–7.59 (m, 1H), 7.54–7.50 (m, 2H), 7.22–7.20 (m, 1H), 7.20–7.15 (m, 1H), 6.49–6.47 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.43 (s, 2H).  
 MS (ESI+) 501 (M<sup>+</sup>+1, 62%).

## Reference Example 10

2-amino-8-bromo-7-benzyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one

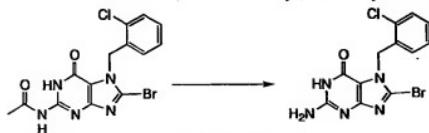


2-acetyl-8-bromo-7-benzyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one (2.23 g) was suspended in 30% methylamine-ethanol solution (100 mL), and the mixture was stirred for 15 hours at room temperature. Approximately half of the solvent was distilled off, water (200 mL) was added, and the resulting crystals were filtered off and dried at reduced pressure, giving the titled product (1.88 g).

MS (ESI+) 320 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## Reference Example 11

## 2-amino-8-bromo-7-(2-chlorobenzyl)-1,7-dihydro-6H-purine-6-one

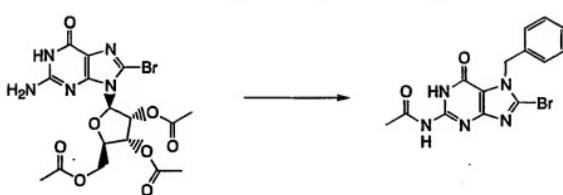


The compound of Reference Example 13 was used as starting material for synthesis in the same manner as in Reference Example 10, giving the titled compound (1.16 g) in the form of white solids.

**MS (ESI<sup>+</sup>) 354 (M<sup>+</sup>+1, 75%).**

## Reference Example 12

## 2-acetylaminio-8-bromo-7-benzyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



A mixture of 2',3',5'-tri-O-acetyl-8-bromoguanosine (36.20 g), 85% phosphoric acid aqueous solution (1.5 mL), and acetic anhydride (400 mL) was stirred for 1.5 hours at 100°C. The mixture was then cooled to 25°C, and the precipitated crystals were filtered off. The crystals were washed with chloroform and then dried at reduced pressure, giving a product (18.23 g). The spectrum of the product is given below.

**MS (ESI<sup>+</sup>) 272 (M<sup>+</sup>+1, 100%).**

Benzyl bromide (22.9 g) was added to an N,N-dimethyl formamide (500 mL) suspension of the product (18.23 g). The reaction solution was stirred for 10 hours at 100°C. The reaction solution was cooled to 25°C, and water (500 mL) and chloroform (500 mL) were then added. The insoluble material was filtered off, followed by concentration at reduced pressure. The residue was purified by column chromatography

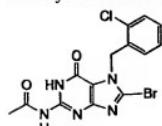
(silica gel, chloroform/methanol = 50/1 to 20/1, chloroform/ethyl acetate = 1/1), giving the titled product (3.31 g).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.22 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 7.38-7.25 (m, 5H), 5.54 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).

MS (ESI+) 362 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

#### Reference Example 13

2-acetylamino-8-bromo-7-(2-chlorobenzyl)-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



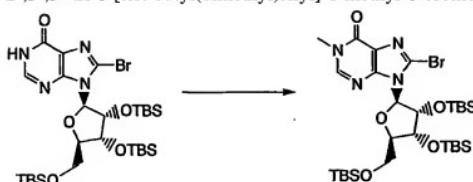
The titled compound (1.80 g) was obtained in the form of white solids by synthesis in the same manner as in Reference Example 12.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.20 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.38-7.25 (m, 2H), 6.61-6.57 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).

MS (ESI+) 396 (M<sup>+</sup>+1, 65%).

#### Reference Example 14

2',3',5'-tri-0-[tert-butyl(dimethyl)silyl]-1-methyl-8-bromoinosine



Sodium hydride (0.13 g, 60% oil dispersion) was added to a tetrahydrofuran (30 mL) solution of 2',3',5'-tri-0-[tert-butyl(dimethyl)silyl]-8-bromoinosine (2.0 g) while cooled on ice, and the mixture was stirred for 30 minutes. Methyl iodide (0.70 mL) was added to the reaction solution, the mixture was stirred for 4 hours at 25°C, and water was then

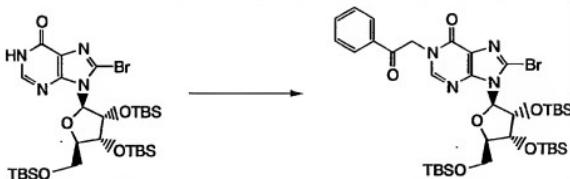
added. After extraction with chloroform, the organic layer was washed with saturated brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The residue obtained upon filtration and concentration at reduced pressure was purified by silica gel column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 3/1 to 1/1), giving the titled compound (1.8 g).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.89 (s, 1H), 5.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.23–5.20 (m, 1H), 4.51–4.49 (m, 1H), 4.08–4.05 (m, 1H), 3.98–3.95 (m, 1H), 3.73–3.71 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), -0.30 (s, 3H).

MS (ESI+) 703 (M<sup>+</sup>+1, 85%).

#### Reference Example 15

##### 2',3',5'-tri-0-[tert-butyl(dimethyl)silyl]-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-8-bromoinosine



Sodium hydride (0.13 g, 60% oil dispersion) was added to a tetrahydrofuran (30 mL) solution of 2',3',5'-tri-0-[tert-butyl(dimethyl)silyl]-8-bromoinosine (2.0 g) while cooled on ice, and the mixture was stirred for 30 minutes. α-bromoacetophenone (0.61 g) was added to the reaction solution, the mixture was stirred for 6 hours at 25°C, and water was then added. After extraction with ethyl acetate, the organic layer was washed with saturated brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The residue obtained upon filtration and concentration at reduced pressure was purified by silica gel column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 5/1 to 2/1), giving the titled compound (2.3 g).

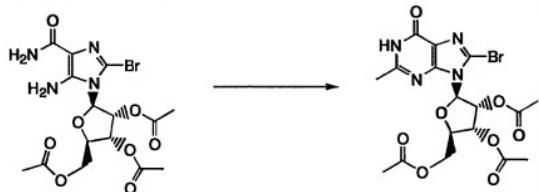
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.05–8.03 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.69–7.65 (m, 1H), 7.56–7.52 (m, 2H), 5.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.27–5.25 (m, 1H), 4.52–4.50 (m, 1H), 4.08–4.05 (m, 1H), 4.00–3.98 (m, 1H), 3.77–3.73 (m, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.86

(s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), -0.25 (s, 3H).

MS (ESI+) 807 (M<sup>+</sup>+1, 83%).

#### Reference Example 16

##### 2',3',5'-tri-O-(acetoxy)-2-methyl-8-bromoinosine

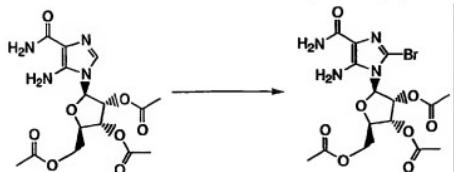


An acetic acid (3 mL) solution of triethyl ortho-acetate (1.82 mL) was added to an N,N-dimethyl formamide (3 mL) solution of 2-bromo-5-aminoimidazole-4-carboxyamido-2,3,5-tri-O-acetyl-1-β-D-ribofuranoside (463 mg), and the mixture was heated and stirred for 4 hours at 80 to 100°C. The reaction solution was cooled to 25°C, and toluene (20 mL) was then added for concentration at reduced pressure (4 times), giving a product [MS (ESI+) 533 (M<sup>+</sup>+1, 97%)]. Potassium tert-butoxide (168 mg) was then added to a tetrahydrofuran (10 mL) solution of the product, and the mixture was stirred for 2 hours at 25°C. Water (10 mL) was poured into the reaction solution, and the solution was concentrated at reduced pressure. Saturated brine (30 mL) was added to the residue, followed by extraction 3 times with ethyl acetate (80 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (silica gel, chloroform/methanol = 200/1 to 40/1), giving the titled compound (282 g).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 13.22 (s, 1H), 6.19 (dd, J = 4.0, 5.9 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.96 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

MS (ESI+) 487 (M<sup>+</sup>+1, 85%).

#### Reference Example 17

2-bromo-5-aminoimidazole-4-carboxyamido-2,3,5-tri-O-acetyl-1- $\beta$ -D-ribofuranoside

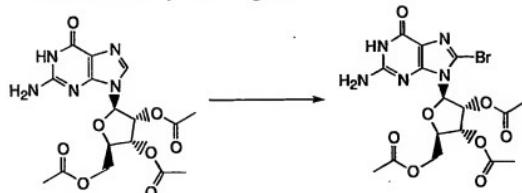
A tetrahydrofuran (100 mL) solution of N-bromoacetoamide (6.05 g) was gradually added to a tetrahydrofuran (100 mL) solution of 5-aminoimidazole-4-carboxyamido-2,3,5-tri-O-acetyl-1- $\beta$ -D-ribofuranoside (19.52 g) at -5°C in a nitrogen atmosphere, and the ingredients were stirred for 1.5 hours at 25°C. Water (100 mL) was poured in, followed by the removal of the tetrahydrofuran at reduced pressure and extraction with chloroform (100 mL  $\times$  3). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated at reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography (silica gel, chloroform/methanol = 200/1 to 40/1), giving the titled product (10.39 g).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 6.44 (bs, 1H), 5.93 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.6  
6-5.61 (m, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.40-5.37 (m, 1H), 5.22 (bs, 1H), 4.62 (dd,  
J = 2.6, 12.1 Hz, 1H), 4.33-4.25 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H),  
2.09 (s, 3H).

MS (ESI+) 463 (M<sup>+</sup>+1, 86%).

## Reference Example 18

## 2',3',5'-tri-O-acetoxy-8-bromoguanosine



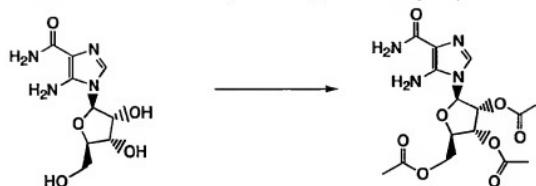
A solution consisting of bromine (5 mL) and water (500 mL) was injected in a total of

10 portions to an aqueous (1000 mL) suspension of 2',3',5'-tri-0-acetyl guanosine (37.93 g), and the mixture was stirred for 20 minutes at 25°C. The resulting crystals were filtered off and dried at reduced pressure, giving the target product (36.20 g).

**MS (ESI<sup>+</sup>) 488 (M<sup>+</sup>+1, 100%).**

#### Reference Example 19

5-aminoimidazole-4-carboxyamido-2,3,5-tri-0-acetyl-1-β-D-ribofuranoside

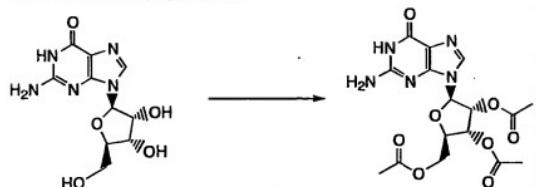


A suspension of 5-aminoimidazole-4-carboxyamido-1-β-D-ribofuranoside (10.30 g), acetic anhydride (14.70 g), and triethylamine (21.90 g) was heated and stirred for 4 hours in a nitrogen atmosphere in a sealed tube at 50°C. The reaction solution was cooled to 25°C, and toluene (100 mL) was then added for concentration at reduced pressure (repeated 3 times), giving a crude product (19.52 g).

**MS (ESI<sup>+</sup>) 385 (M<sup>+</sup>+1, 100%).**

#### Reference Example 20

2',3',5'-tri-0-acetyl guanosine



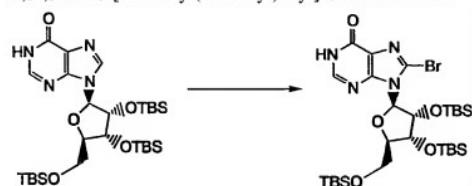
4-(dimethylamino)pyridine (0.92 g), triethylamine (55.7 mL), and acetic anhydride (34 mL) were added at room temperature to an acetonitrile (1250 mL) suspension of

guanosine (28.32 g), and the mixture was stirred for 30 minutes. Methanol (20 mL) was added, the ingredients were stirred for 5 minutes, the solvent was distilled off at reduced pressure, 2-propanol (300 mL) was added to the residue for extraction, which was dried at reduced pressure, giving the product (37.93 g).

MS (ESI+) 410 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### Reference Example 21

##### 2',3',5'-tri-O-[tert-butyl(dimethyl)silyl]-8-bromoinosine



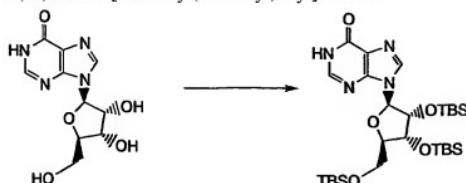
A tetrahydrofuran (8 mL) solution of diisopropylethylamine (3.2 mL) was cooled on ice, and n-butyl lithium (1.58 M hexane solution, 15 mL) was added in the form of drops. The contents were then stirred for 15 minutes, and the reaction solution was cooled to -78°C. A tetrahydrofuran (20 mL) solution of 2',3',5'-tri-O-[tert-butyl(dimethyl)silyl]inosine (5.0 g) was added in the form of drops over a period of 10 minutes, and the contents were then stirred for 1 hour. Dibromotetrafluoroethane (2.9 mL) was added in the form of drops to the reaction solution at -78°C, and the contents were then stirred for 2 hours. Saturated ammonium chloride aqueous solution was added to the reaction solution before chloroform extraction. The organic layer was washed with saturated brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. Upon filtration and subsequent concentration at reduced pressure, the residue was purified by silica gel column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 3/1 to 1/1), giving the target product (4.8 g) in the form of light yellow solids.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 13.21 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 5.96 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.30–5.32 (m, 1H), 4.46–4.45 (m, 1H), 4.04–3.98 (m, 1H), 3.98–3.96 (m, 1H), 3.72–3.69 (m, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.77 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.08 (s, 3H), -0.34 (s, 3H).

MS (ESI+) 689 ( $M^+ + 1$ , 76%).

## Reference Example 22

2',3',5'-tri-0-[tert-butyl(dimethyl)silyl]inosine



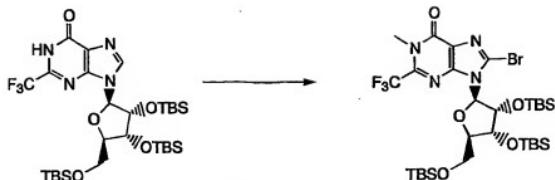
Tert-butyldimethylchlorosilane (76.6 g) and imidazole (69.3 g) were added to an N,N-dimethyl formamide (600 mL) solution of (-)-inosine (22.7 g), and the resulting solution was stirred for 18 hours at 25°C. Water was added to the reaction solution before extraction with chloroform. The organic layer was washed with water and saturated brine, and was dried over anhydrous magnesium sulfate. Upon filtration and subsequent concentration at reduced pressure, the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 3/1 to chloroform/methanol = 10/1), giving the target product (50.2 g).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.51–4.49 (m, 1H), 4.31–4.29 (m, 1H), 4.14–4.12 (m, 1H), 4.02–3.98 (m, 1H), 3.81–3.78 (m, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.18 (s, 3H).

MS (ESI+) 611 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## Reference Example 23

2',3',5'-tri-0-[tert-butyl(dimethyl)silyl]-1-methyl-2-trifluoromethyl-8-bromoinosine

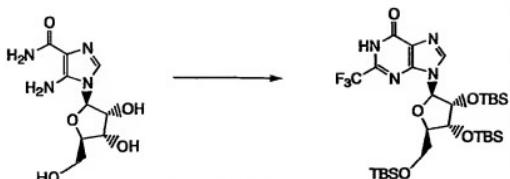


Tert-butyl lithium (1.50 M pentane solution, 2.6 mL) was gradually added in the form of drops to a tetrahydrofuran (20 mL) solution of 2',3',5'-tri-O-[tert-butyl(dimethyl)silyl]-1-methyl-2-trifluoromethyl inosine in a nitrogen atmosphere, and the ingredients were stirred for 1.5 hours. The solution was cooled to -78°C, a tetrahydrofuran (2 mL) solution of 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrafluoroethane (617  $\mu$ L) was gradually added in the form of drops, and the ingredients were stirred for 1 hour. The temperature was then increased to 25°C over a period of 5 hours. Saturated ammonium chloride aqueous solution (10 mL) was poured in, the reaction solution was then concentrated at reduced pressure, and saturated sodium bicarbonate aqueous solution (100 mL) was added to the residue before extraction twice with ethyl acetate (80 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated at reduced pressure, giving a crude product (981 mg). In a nitrogen atmosphere, sodium hydride (62 mg) was added to an N,N-dimethyl formamide (15 mL) solution of the crude product (981 mg), the ingredients were stirred for 30 minutes at 25°C, methyl iodide (404  $\mu$ L) was then added in the form of drops, and the ingredients were stirred over night at 25°C. Saturated ammonium chloride aqueous solution (2 mL) was poured in, the reaction solution was then concentrated at reduced pressure, and saturated sodium bicarbonate aqueous solution (50 mL) was added to the residue before extraction twice with ethyl acetate (50 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated at reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 200/1 to 10/1), giving the target product (398 mg).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 6.02 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 4.4, 7.0 Hz, 1H), 4.35–4.34 (m, 1H), 4.08–4.03 (m, 1H), 3.91–3.84 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73–3.65 (m, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.78 (s, 9H), 0.15–0.02 (m, 12H), -0.08 (s, 3H), -0.34 (s, 3H).  
MS (ESI+) 771(M<sup>+</sup>+1, 81%).

#### Reference Example 24

2',3',5'-tri-O-[tert-butyl(dimethyl)silyl]-2-trifluoromethylinosine



A 21 wt% sodium ethoxide/ethanol solution (15 mL) was gradually added to an ethanol (15 mL) solution of 5-aminoimidazole-4-carboxyamido-1- $\beta$ -D-ribofuranoside (1.03 g) in a nitrogen atmosphere, and the ingredients were stirred for 30 minutes at 25°C. Ethyl trifluoroacetate (4.8 mL) was then gradually added, and the ingredients were heated and stirred for 8 hours at 80°C. After being cooled to 25°C, the reaction solution was neutralized with 2N hydrochloric acid to adjust the pH to 5, and saturated sodium bicarbonate aqueous solution was then added to adjust the pH to 8. The reaction solvent was distilled off at reduced pressure, water was added, and the precipitated solids were filtered off and washed with toluene. They were thoroughly dried at reduced pressure, giving a crude product (0.93 g). Imidazole (2.26 g), tert-butyl dimethyl chlorosilane (2.50 g), and 4-(dimethylamino)pyridine (100 mg) were added to a N,N-dimethyl formamide (20 mL) solution of the crude product (0.93 g), and the mixture was stirred over night at 25°C. The reaction solvent was distilled off at reduced pressure, and saturated sodium bicarbonate aqueous solution (80 mL) was added before extraction twice with ethyl acetate (80 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated at reduced pressure. The residue was then again made into an N,N-dimethyl formamide solution (20 mL), and imidazole (2.26 g), tert-butyl dimethyl chlorosilane (2.50 g), and 4-(dimethylamino)pyridine (100 mg) were added before the solution was again stirred over night at 25°C. The reaction solvent was distilled off at reduced pressure, and saturated sodium bicarbonate aqueous solution (80 mL) was added before extraction twice with ethyl acetate (80 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated at reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography (silica gel, chloroform/methanol = 100/1 to 25/1), giving the target product (1.83 g).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.37 (s, 1H), 5.99 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.16–4.15 (m, 1H), 4.06–4.01 (m, 1H), 3.83–3.78 (m, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.17–0.07 (m, 12H), 0.00 (s, 3H), -0.15 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) 679 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

#### Reference Example 25

8-bromo-7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-2-trifluoromethyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



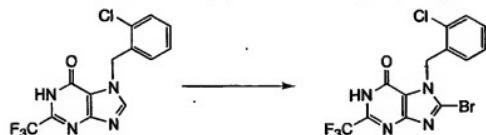
The compound (530 mg) of Reference Example 26 was used as starting material for synthesis in the same manner as in Reference Example 14, giving the titled product (61 mg) in the form of white solids.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) 423 (M<sup>+</sup>+1, 46%).

#### Reference Example 26

8-bromo-7-(2-chlorobenzyl)-2-trifluoromethyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



Tert-butyl lithium (1.49 M pentane solution, 29.4 mL) was gradually added at 0°C to a tetrahydrofuran (300 mL) solution of 7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-2-trifluoromethyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one (4.80 g) in a nitrogen atmosphere, and the ingredients were stirred for 2 hours. Then, 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrafluoroethane (6.37 mL) was added at -10°C, and the ingredients were then stirred for 3 hours at 0°C. Saturated sodium bicarbonate aqueous solution was added to the reaction solution, the tetrahydrofuran was distilled off at reduced pressure, and the product was washed with diethyl ether. Dilute hydrochloric acid was added to render the solution acidic before extraction 3 times with chloroform (100 mL). The organic layer was washed with saturated brine, dried over

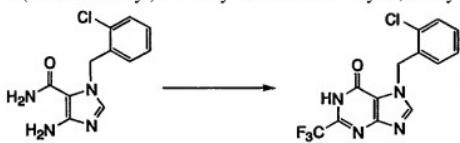
anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (silica gel, chloroform/acetic acid = 100/1 to 25/1), giving the target product (1.11 g).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29–7.25 (m, 1H), 6.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.34 (s, 1H).

MS (ESI+) 409 (M<sup>+</sup>+1, 14%).

#### Reference Example 27

7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-2-trifluoromethyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



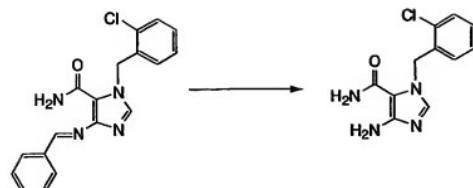
A mixture of 4-amino-1-(2-chlorobenzyl)-5-imidazole carboxamide (5.01 g), trifluoroacetamide (22.6 g), and trifluoroacetic acid (1.54 mL) was stirred for 1 hour at 160°C in a nitrogen atmosphere. After the solution had cooled, diethyl ether (50 mL) was added, the mixture was heated to reflux for 10 minutes and allowed to cool, and the solids were filtered off. Acetonitrile (25 mL) was added to the solids, the material was heated to reflux for 10 minutes and allowed to cool, and the solids were filtered off and dried, giving the titled product (4.97 g) in the form of white solids.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.8 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H).

MS (ESI+) 329 (M<sup>+</sup>+1, 50%).

#### Reference Example 28

4-amino-1-(2-chlorobenzyl)-5-imidazole carboxamide



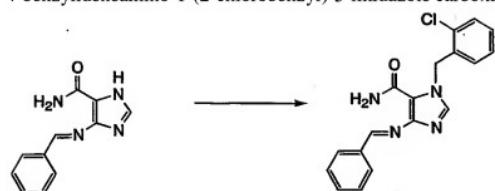
The compound of Reference Example 29 (27.0 g) was used as starting material for synthesis in the same manner as noted in the literature (such as WO 99/03858), giving the titled product (17.0 g) in the form of white solids.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.30–7.24 (m, 2H), 6.77 (s, 2H), 6.61–6.59 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.22 (s, 2H).

MS (ESI+) 251 (M<sup>+</sup>+1, 26%).

#### Reference Example 29

4-benzylideneamino-1-(2-chlorobenzyl)-5-imidazole carboxamide



The compound of Reference Example 30 (21.4 g) was used as starting material for synthesis in the same manner as noted in the literature (such as WO 99/03858), giving the titled product (27.4 g) in the form of white solids.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.60–7.49 (m, 6H), 7.37–7.32 (m, 2H), 6.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H).

MS (ESI+) 339 (M<sup>+</sup>+1, 55%).

## Reference Example 30

4-benzylideneamino-5-imidazole carboxamide

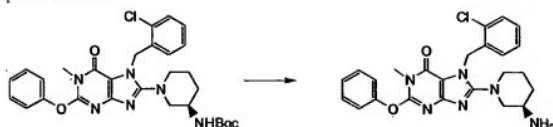


4-aminoimidazole-5-carboxamide hydrochloride (32.6 g) was used as starting material for synthesis in the same manner as noted in the literature (such as WO 99/03858), giving the titled product (39.9 g) in the form of white solids.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.0 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.00–7.98 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56–7.51 (m, 3H).

## Example 16

8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-2-phenoxy-1,7-dihydro-6H-purine-6-one

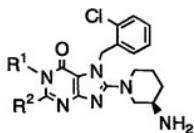


A 4N hydrochloric acid/1,4-dioxane solution (30 mL) was added to a 1,4-dioxane solution (20 mL) solution of tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-6-oxo-2-phenoxy-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate (4.30 g), and the mixture was stirred for 4 hours at 25°C. Saturated sodium bicarbonate aqueous solution (100 mL) was added to the residue, the solution was rendered alkaline, and it was extracted twice with chloroform (50 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was then concentrated at reduced pressure, giving the titled product (3.55 g).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.44–7.38 (m, 3H), 7.28–7.16 (m, 5H), 6.82 (d, J=7.1 Hz, 1H), 5.52–5.50 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.39–3.36 (m, 1H), 3.27–3.23 (m, 1H), 2.92–2.85 (m, 2H), 2.69–2.62 (m, 1H), 1.84–1.82 (m, 1H), 1.65–1.55 (m, 2H), 1.23–1.21 (m, 1H)

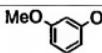
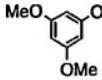
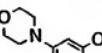
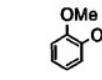
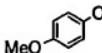
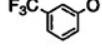
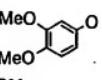
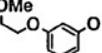
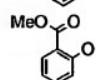
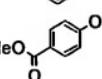
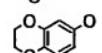
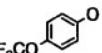
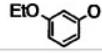
MS (ESI+) 465 (M<sup>+</sup>+1, 35%) .

Compounds 17 through 61 were synthesized from the compounds of the corresponding reference examples in the same manner as in Example 16.



Example No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Starting Material Reference Example No.
Example 17	CH <sub>3</sub>		Reference Example 32
Example 18	CH <sub>3</sub>		Reference Example 33
Example 19	CH <sub>3</sub>		Reference Example 34
Example 20	CH <sub>3</sub>		Reference Example 35
Example 21	CH <sub>3</sub>		Reference Example 36
Example 22	CH <sub>3</sub>		Reference Example 37
Example 23	CH <sub>3</sub>		Reference Example 38
Example 24	CH <sub>3</sub>		Reference Example 39
Example 25	CH <sub>3</sub>		Reference Example 40
Example 26	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>	PhO	Reference Example 41
Example 27	HOC(O)CH <sub>2</sub>	PhO	Reference Example 42
Example 28		COOH	Reference Example 43
Example 29		CN	Reference Example 44
Example 30	HOC(O)CH <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>	Reference Example 45
Example 31	CH <sub>3</sub>	PhC(O)	Reference Example 46

Example No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Starting Material Reference Example No.
Example 32	CH <sub>3</sub>		Reference Example 47
Example 33	CH <sub>3</sub>		Reference Example 48
Example 34	CH <sub>3</sub>	CN	Reference Example 49
Example 35	CH <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>	Reference Example 50
Example 36	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	Reference Example 51
Example 37	CH <sub>3</sub>	S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Reference Example 52
Example 38	CH <sub>3</sub>	S(O) <sub>2</sub> Ph	Reference Example 53
Example 39	CH <sub>3</sub>	SPh	Reference Example 54
Example 40	CH <sub>3</sub>		Reference Example 55
Example 41	CH <sub>3</sub>		Reference Example 56
Example 42	CH <sub>3</sub>		Reference Example 57
Example 43	CH <sub>3</sub>		Reference Example 58
Example 44	CH <sub>3</sub>		Reference Example 59
Example 45	CH <sub>3</sub>		Reference Example 60
Example 46	CH <sub>3</sub>		Reference Example 61
Example 47	CH <sub>3</sub>		Reference Example 62
Example 48	CH <sub>3</sub>		Reference Example 63

Example No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Starting Material Reference Example No.
Example 49	CH <sub>3</sub>		Reference Example 64
Example 50	CH <sub>3</sub>		Reference Example 65
Example 51	CH <sub>3</sub>		Reference Example 66
Example 52	CH <sub>3</sub>		Reference Example 80
Example 53	CH <sub>3</sub>		Reference Example 81
Example 54	CH <sub>3</sub>		Reference Example 82
Example 55	CH <sub>3</sub>		Reference Example 83
Example 56	CH <sub>3</sub>		Reference Example 84
Example 57	CH <sub>3</sub>		Reference Example 85
Example 58	CH <sub>3</sub>		Reference Example 86
Example 59	CH <sub>3</sub>		Reference Example 87
Example 60	CH <sub>3</sub>		Reference Example 88
Example 61	CH <sub>3</sub>		Reference Example 89

## Example 17

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.39 (m, 1H), 7.22–7.16 (m, 2H), 6.83–6.74 (m, 3H), 6.65 (dd, J=2.4, 8.2 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.51–5.50 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.39–3.24 (m, 1H), 3.28–3.24 (m, 1H), 2.92–2.85 (m, 2H), 2.69–2.62 (m, 1H), 1.84–1.82 (m, 1H), 1.65–1.52 (m, 2H), 1.25–1.19 (m, 1H).  
MS (ESI+) 509 (M<sup>+</sup>+1, 34%).

## Example 18

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.56–8.51 (m, 2H), 7.68–7.65 (m, 1H), 7.43–7.36 (m, 2H), 7.23–7.19 (m, 2H), 6.84–6.81 (m, 1H), 5.52–5.51 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.40–3.36 (m, 1H), 3.26–3.24 (m, 1H), 3.89–3.86 (m, 2H), 2.70–2.63 (m, 1H), 1.85–1.83 (m, 1H), 1.60–1.58 (m, 2H), 1.25–1.18 (m, 1H).  
MS (ESI+) 466 (M<sup>+</sup>+1, 11%).

## Example 19

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.34 (m, 3H), 7.23–7.01 (m, 9H), 6.82 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.52–5.51 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.40–3.37 (m, 1H), 3.26–3.24 (m, 1H), 2.93–2.87 (m, 2H), 2.69–2.63 (m, 1H), 1.86–1.84 (m, 1H), 1.66–1.58 (m, 2H), 1.21–1.18 (m, 1H).  
MS (ESI+) 557 (M<sup>+</sup>+1, 20%).

## Example 20

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.36 (m, 3H), 7.20–7.17 (m, 4H), 6.87–6.82 (m, 1H), 5.55–5.50 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.42–3.37 (m, 1H), 3.32–3.27 (m, 1H), 2.93–2.88 (m, 2H), 2.65 (dd, J=8.8, 12.2Hz, 1H), 1.72–1.66 (m, 1H), 1.64–1.51 (m, 2H), 1.26–1.21 (m, 1H).

MS (ESI+) 499 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## Example 21

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.40 (m, 1H), 7.27–7.20 (m, 4H), 7.12–7.09 (m, 2H), 6.80 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.57–5.50 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.42–3.37 (m, 1H), 3.30–3.25 (m, 1H), 2.93–2.88 (m, 2H), 2.65 (dd, J=8.8, 12.2Hz, 1H), 1.90–1.85 (m, 1H), 1.71–1.66 (m, 2H), 1.26–1.21 (m, 1H).

MS (ESI+) 483 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

Example 22

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.39 (m, 1H), 7.23–7.13 (m, 6H), 6.86–6.82 (m, 1H), 5.51–5.50 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.38–3.35 (m, 1H), 3.27–3.23 (m, 1H), 2.91–2.84 (m, 2H), 2.68–2.61 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.85–1.83 (m, 1H), 1.66–1.52 (m, 2H), 1.22–1.20 (m, 1H).

MS (ESI+) 479 (M<sup>+</sup>+1, 29%).

Example 23

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.39 (m, 1H), 7.31–7.16 (m, 3H), 7.07–7.00 (m, 3H), 6.82 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.52–5.50 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.39–3.34 (m, 1H), 3.27–3.23 (m, 1H), 2.92–2.84 (m, 2H), 2.69–2.62 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.84–1.82 (m, 1H), 1.65–1.57 (m, 2H), 1.22–1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 479 (M<sup>+</sup>+1, 30%).

Example 24

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.43–7.40 (m, 1H), 7.27–7.16 (m, 6H), 6.82 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.55 (d, J=17.4Hz, 1H), 5.48 (d, J=17.4Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.40–3.36 (m, 1H), 3.29–3.25 (m, 1H), 2.94–2.84 (m, 2H), 2.69–2.62 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.85–1.83 (m, 1H), 1.68–1.53 (m, 2H), 1.26–1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 549 (M<sup>+</sup>+1, 33%).

Example 25

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.44–7.35 (m, 2H), 7.25–7.19 (m, 2H), 7.11–7.09 (m, 2H), 7.04–7.00 (m, 1H), 6.90–6.88 (m, 1H), 5.60–5.59 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.49–3.47 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.35–3.33 (m, 1H), 3.00–2.91 (m, 2H), 2.76–2.69 (m, 1H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.69–1.63 (m, 2H), 1.27–1.25 (m, 1H).

MS (ESI+) 479 (M<sup>+</sup>+1, 31%).

Example 26

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.44–7.39 (m, 3H), 7.26–7.21 (m, 3H), 7.14–7.09 (m, 2H), 6.70–6.65 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.06 (q, J=7.1

Hz, 2H), 3.23–3.17 (m, 1H), 3.70–3.65 (m, 1H), 2.31–2.56 (m, 1H), 2.40–2.2  
2 (m, 2H), 1.68–1.63 (m, 1H), 1.50–1.45 (m, 1H), 1.33–1.28 (m, 2H), 1.08 (t,  
 $J=7.1$  Hz, 3H).

MS (ESI+) 537 ( $M^+ + 1$ , 100%).

Example 27

$^1$ H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.57–7.52 (m, 3H), 7.41–7.36 (m, 3H), 7.26–7  
21 (m, 2H), 6.88–6.82 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.59–3.54 (m,  
1H), 3.18–3.13 (m, 1H), 3.14–3.09 (m, 2H), 2.92–2.87 (m, 1H), 1.97–1.92 (m,  
1H), 1.77–1.72 (m, 1H), 1.55–1.50 (m, 2H).

MS (ESI+) 509 ( $M^+ + 1$ , 100%).

Example 28

$^1$ H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.51 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.36–7.25 (m, 2H), 6.  
87–6.81 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.68–3.66 (m, 1H), 3.31–3.29 (m, 1H), 3.18–  
3.11 (m, 2H), 2.85–2.83 (m, 1H), 1.95–1.93 (m, 1H), 1.73–1.71 (m, 1H), 1.5  
6–1.52 (m, 2H).

MS (ESI+) 403 ( $M^+ + 1$ , 100%).

Example 29

$^1$ H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 8.29–8.24 (m, 1H), 7.89–7.84 (m, 2H), 7.60–7.5  
5 (m, 1H), 7.55–7.50 (m, 1H), 7.35 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.22–7.17 (m, 2H), 8.  
0 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.71–3.66 (m, 1H), 3.43–3.  
38 (m, 2H), 3.20–3.15 (m, 1H), 2.95–2.90 (m, 1H), 2.05–2.00 (m, 1H), 1.73–  
1.68 (m, 1H), 1.57–1.52 (m, 2H).

MS (ESI+) 518 ( $M^+ + 1$ , 100%).

Example 30

$^1$ H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 7.42–7.37 (m, 1H), 7.25–7.20 (m, 2H), 6.90–6.8  
5 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.70–3.65 (m, 1H), 3.42–3.37 (m, 1H)  
, 3.20–3.15 (m, 2H), 2.98–2.93 (m, 1H), 2.05–2.00 (m, 1H), 1.77–1.72 (m,  
1H), 1.62–1.57 (m, 2H).

MS (ESI+) 460 ( $M^+ + 1$ , 100%).

Example 31

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.03–8.01 (m, 2H), 7.69–7.64 (m, 1H), 7.53–7.38 (m, 3H), 7.26–7.21 (m, 2H), 6.89–6.87 (m, 1H), 5.60–5.59 (m, 2H), 3.56–3.54 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.32–3.30 (m, 1H), 2.99–2.95 (m, 2H), 2.83–2.76 (m, 1H), 1.93–1.91 (m, 1H), 1.67–1.60 (m, 2H), 1.27–1.25 (m, 1H).  
MS (ESI+) 477 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## Example 32

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.63 (s, 1H), 8.05–7.96 (m, 4H), 7.74–7.64 (m, 2H), 7.42–7.39 (m, 1H), 7.24–7.18 (m, 2H), 6.72 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.54–5.53 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.29–3.27 (m, 1H), 3.16–3.14 (m, 1H), 2.83–2.81 (m, 2H), 2.66–2.59 (m, 1H), 1.85–1.83 (m, 1H), 1.62–1.49 (m, 2H), 1.20–1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 563 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## Example 33

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.92–7.83 (m, 3H), 7.67–7.64 (m, 1H), 7.59–7.50 (m, 2H), 7.41–7.38 (m, 1H), 7.24–7.14 (m, 2H), 6.76 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.51–5.50 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.31–3.28 (m, 1H), 3.20–3.16 (m, 1H), 2.86–2.82 (m, 2H), 2.63–2.56 (m, 1H), 1.79–1.77 (m, 1H), 1.61–1.48 (m, 2H), 1.17–1.15 (m, 1H).

MS (ESI+) 531 (M<sup>+</sup>+1, 37%).

## Example 34

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.45–7.42 (m, 1H), 7.29–7.18 (m, 2H), 6.77 (d, J=6.1Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.53–3.48 (m, 1H), 3.42–3.38 (m, 1H), 3.03–2.89 (m, 2H), 2.78–2.71 (m, 1H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.71–1.60 (m, 2H), 1.26–1.24 (m, 1H).

MS (ESI+) 398 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## Example 35

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.24–7.17 (m, 2H), 6.80 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.60–5.59 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.50–3.46 (m, 1H), 3.39–3.35 (m, 1H), 3.01–2.93 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.76–2.74 (m, 1H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.71–1.63 (m, 2H), 1.26–1.24 (m, 1H).

MS (ESI+) 415 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

Example 36

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.42–7.39 (m, 1H), 7.24–7.15 (m, 2H), 6.81 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 5.53–5.51 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.45–3.40 (m, 1H), 3.33–3.29 (m, 1H), 2.97–2.88 (m, 2H), 2.74–2.70 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.87–1.85 (m, 1H), 1.69–1.61 (m, 2H), 1.26–1.24 (m, 1H).

MS (ESI+) 415 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

Example 37

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.45–7.42 (m, 1H), 7.27–7.19 (m, 2H), 6.79 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 5.59–5.58 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.49–3.45 (m, 1H), 3.39–3.35 (m, 1H), 3.01–2.94 (m, 2H), 2.78–2.71 (m, 1H), 1.89–1.91 (m, 1H), 1.73–1.63 (m, 2H), 1.26–1.24 (m, 1H).

MS (ESI+) 451 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

Example 38

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.07–8.04 (m, 2H), 7.77–7.72 (m, 1H), 7.65–7.60 (m, 2H), 7.43–7.40 (m, 1H), 7.24–7.18 (m, 2H), 6.73 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 5.56–5.55 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.34–3.32 (m, 1H), 3.22–3.20 (m, 1H), 2.88–2.86 (m, 2H), 2.67–2.61 (m, 1H), 1.88–1.86 (m, 1H), 1.71–1.55 (m, 2H), 1.26–1.24 (m, 1H).

MS (ESI+) 513 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

Example 39

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.64–7.61 (m, 2H), 7.46–7.38 (m, 4H), 7.23–7.13 (m, 2H), 6.75 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 5.51–5.50 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.35–3.31 (m, 1H), 3.23–3.19 (m, 1H), 2.89–2.83 (m, 2H), 2.66–2.59 (m, 1H), 1.82–1.80 (m, 1H), 1.64–1.55 (m, 2H), 1.20–1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 481 ( $M^+ + 1$ , 25%) .

Example 40

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.44–7.41 (m, 1H), 7.25–7.19 (m, 2H), 7.10–7.09 (m, 2H), 6.88–6.86 (m, 1H), 6.36–6.34 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.42–3.34 (m, 2H), 2.97–2.94 (m, 2H), 2.79–2.72 (m, 1H), 1.82–1.62 (m,

3H), 1.26-1.21 (m, 1H).

MS (ESI+) 438 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

Example 41

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.42-7.39 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.87-6.85 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.46-3.43 (m, 1H), 3.31-3.30 (m, 1H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.73-2.69 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 1.87-1.85 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.26-1.24 (m, 1H).

MS (ESI+) 456 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

Example 42

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.97-7.93 (m, 1H), 7.88-7.87 (m, 1H), 7.53-7.39 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.83 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 5.55 (d,  $J=17.1\text{Hz}$ , 1H), 5.48 (d,  $J=17.1\text{Hz}$ , 1H), 3.92 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 1H), 1.84-1.82 (m, 1H), 1.60-1.56 (m, 2H), 1.23-1.21 (m, 1H).

MS (ESI+) 523 ( $M^+ + 1$ , 29%) .

Example 43

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.92-7.85 (m, 2H), 7.66-7.51 (m, 3H), 7.35-7.26 (m, 2H), 6.79 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 5.46 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.46-3.27 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.89-2.79 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.69-1.45 (m, 3H).

MS (ESI+) 509 ( $M^+ + 1$ , 56%) .

Example 44

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.97-7.95 (m, 1H), 7.86 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.52-7.40 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.83 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 5.52-5.51 (m, 2H), 4.39 (dd,  $J=7.1$ , 14.3Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.25-3.23 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 1H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.40 (t,  $J=7.1\text{Hz}$  3H), 1.22-1.20 (m, 1H).

MS (ESI+) 537 ( $M^+ + 1$ , 23%) .

Example 45

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.46–7.40 (m, 2H), 7.24–7.13 (m, 5H), 6.83 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.52–5.51 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.40–3.36 (m, 1H), 3.30–3.25 (m, 1H), 2.93–2.86 (m, 2H), 2.69–2.62 (m, 1H), 1.85–1.83 (m, 1H), 1.66–1.58 (m, 2H), 1.23–1.20 (m, 1H).

MS (ESI+) 549 (M<sup>+</sup>+1, 33%) .

#### Example 46

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.43–7.18 (m, 7H), 6.87–6.84 (m, 1H), 5.54 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.48 (d, J=17.0Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.39–3.35 (m, 1H), 3.28–3.24 (m, 1H), 2.91–2.84 (m, 2H), 2.68–2.61 (m, 1H), 1.85–1.83 (m, 1H), 1.65–1.57 (m, 2H), 1.25–1.20 (m, 1H).

MS (ESI+) 549 (M<sup>+</sup>+1, 31%) .

#### Example 47

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.59–7.51 (m, 4H), 7.43–7.40 (m, 1H), 7.24–7.17 (m, 2H), 6.82 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.55 (d, J=17.6Hz, 1H), 5.48 (d, J=17.6Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.40–3.37 (m, 1H), 3.30–3.25 (m, 1H), 2.93–2.86 (m, 2H), 2.71–2.63 (m, 1H), 1.84–1.52 (m, 3H), 1.23–1.19 (m, 1H).

MS (ESI+) 490 (M<sup>+</sup>+1, 54%) .

#### Example 48

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.43–7.33 (m, 2H), 7.24–7.16 (m, 1H), 7.05–6.96 (m, 3H), 6.83–6.80 (m, 2H), 5.55 (d, J=17.4Hz, 1H), 5.48 (d, J=17.4Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.40–3.37 (m, 1H), 3.29–3.25 (m, 1H), 2.94–2.85 (m, 2H), 2.69–2.63 (m, 1H), 1.86–1.84 (m, 1H), 1.67–1.55 (m, 2H), 1.25–1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 483 (M<sup>+</sup>+1, 85%) .

#### Example 49

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.39 (m, 1H), 7.32–7.16 (m, 3H), 6.84–6.75 (m, 4H), 5.54 (d, J=17.2Hz, 1H), 5.48 (d, J=17.2Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.39–3.35 (m, 1H), 3.28–3.23 (m, 1H), 2.92–2.84 (m, 2H), 2.69–2.62 (m, 1H), 1.84–1.82 (m, 1H), 1.65–1.58 (m, 2H), 1.22–1.20 (m, 1H).

MS (ESI+) 495 (M<sup>+</sup>+1, 57%) .

## Example 50

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.39 (m, 1H), 7.23–7.16 (m, 2H), 6.85–6.81 (m, 1H), 6.38 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.54 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.48 (d, J=17.1Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.60 (s, 3H), 3.40–3.36 (m, 1H), 3.29–3.24 (m, 1H), 2.93–2.84 (m, 2H), 2.69–2.62 (m, 1H), 1.84–1.82 (m, 1H), 1.67–1.58 (m, 2H), 1.26–1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 525 (M<sup>+</sup>+1, 59%) .

## Example 51

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.39 (m, 1H), 7.31–7.16 (m, 3H), 6.84–6.71 (m, 4H), 5.54 (d, J=17.4Hz, 1H), 5.48 (d, J=17.4Hz, 1H), 3.87–3.83 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.39–3.36 (m, 1H), 3.28–3.24 (m, 1H), 3.19–3.16 (m, 4H), 2.92–2.84 (m, 2H), 2.68–2.61 (m, 1H), 1.84–1.82 (m, 1H), 1.65–1.52 (m, 2H), 1.21–1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 550 (M<sup>+</sup>+1, 26%) .

## Example 52

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.38 (m, 1H), 7.23–7.18 (m, 4H), 6.99–6.94 (m, 2H), 6.84–6.83 (m, 1H), 5.54 (d, J=18.1Hz, 1H), 5.47 (d, J=18.1Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.38–3.34 (m, 1H), 3.26–3.22 (m, 1H), 2.90–2.83 (m, 2H), 2.67–2.60 (m, 1H), 1.85–1.82 (m, 1H), 1.65–1.52 (m, 2H), 1.25–1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 495 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## Example 53

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.38 (m, 1H), 7.23–7.12 (m, 4H), 6.93–6.89 (m, 2H), 6.83–6.80 (m, 1H), 5.54 (d, J=17.4Hz, 1H), 5.47 (d, J=17.4Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.38–3.34 (m, 1H), 3.25–3.21 (m, 1H), 2.91–2.84 (m, 2H), 2.68–2.61 (m, 1H), 1.85–1.82 (m, 1H), 1.65–1.44 (m, 2H), 1.26–1.21 (m, 1H).

MS (ESI+) 495 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## Example 54

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.54–7.50 (m, 2H), 7.48–7.47 (m, 2H), 7.41 (dd,

250

$J=1.5$ , 7.8Hz, 1H), 7.28–7.18 (m, 2H), 6.82 (dd,  $J=1.3$ , 7.3Hz, 1H), 5.51 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.41–3.37 (m, 1H), 3.27–3.24 (m, 1H), 2.91–2.85 (m, 2H), 2.66 (dd,  $J=9.0$ , 12.1Hz, 1H), 1.68–1.53 (m, 3H), 1.22–1.19 (m, 1H).  
 MS (ESI+) 533 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## Example 55

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.42–7.40 (m, 1H), 7.26–7.18 (m, 2H), 6.88–6.74 (m, 4H), 5.51–5.50 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.39–3.36 (m, 1H), 3.27–3.24 (m, 1H), 2.91–2.85 (m, 2H), 2.68–2.63 (m, 1H), 1.88–1.84 (m, 1H), 1.68–1.56 (m, 2H), 1.21–1.19 (m, 1H).  
 MS (ESI+) 525 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## Example 56

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.37 (dd,  $J=1.6$ , 7.8Hz, 1H), 7.27–7.16 (m, 3H), 6.81–6.77 (m, 4H), 5.52–5.42 (m, 2H), 4.11–4.09 (m, 2H), 3.74–3.71 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.45–3.38 (m, 1H), 3.25–3.15 (m, 1H), 2.87–2.84 (m, 2H), 2.68–2.63 (m, 1H), 1.86–1.82 (m, 1H), 1.63–1.58 (m, 1H), 1.58–1.51 (m, 1H), 1.22–1.18 (m, 1H).  
 MS (ESI+) 539 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## Example 57

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.06 (dd,  $J=1.6$ , 7.8Hz, 1H), 7.61–7.60 (m, 1H), 7.40 (dd,  $J=1.7$ , 7.7Hz, 1H), 7.36–7.32 (m, 1H), 7.23–7.19 (m, 3H), 6.84 (dd,  $J=1.6$ , 7.2Hz, 1H), 5.55–5.45 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.38–3.50 (m, 1H), 3.23–3.20 (m, 1H), 2.89–2.82 (m, 2H), 2.68–2.63 (m, 1H), 1.87–1.82 (m, 1H), 1.63–1.56 (m, 2H), 1.25–1.18 (m, 1H).  
 MS (ESI+) 523 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## Example 58

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.12–8.09 (m, 2H), 7.41 (dd,  $J=1.5$ , 7.8Hz, 1H), 7.33–7.31 (m, 2H), 7.24–7.19 (m, 2H), 6.83–6.82 (m, 1H), 5.55–5.46 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.40–3.37 (m, 1H), 3.28–3.25 (m, 1H), 2.91–2.85 (m, 2H), 2.69–2.63 (m, 1H), 2.27–1.85 (m, 1H), 1.67–1.43 (m, 2H), 1.21–1.19 (m, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) 523 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

Example 59

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.39 (m, 1H), 7.23–7.16 (m, 2H), 6.87–6.81 (m, 2H), 6.76–6.66 (m, 2H), 5.51–5.49 (m, 2H), 4.26 (s, 4H), 3.67–3.36 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.39–3.35 (m, 1H), 3.28–3.23 (m, 1H), 2.92–2.88 (m, 2H), 2.68–2.61 (m, 1H), 1.85–1.82 (m, 1H), 1.65–1.45 (m, 2H), 1.26–1.21 (m, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) 523 (M<sup>+</sup>+1, 11%) .

Example 60

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.43–7.40 (m, 1H), 7.27–7.16 (m, 6H), 6.82 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.55 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.48 (d, J=17.0Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.40–3.36 (m, 1H), 3.29–3.25 (m, 1H), 2.94–2.84 (m, 2H), 2.69–2.62 (m, 1H), 1.85–1.83 (m, 1H), 1.68–1.53 (m, 2H), 1.26–1.18 (m, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) 549 (M<sup>+</sup>+1, 33%) .

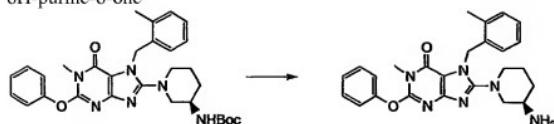
Example 61

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.39 (m, 1H), 7.31–7.16 (m, 3H), 6.84–6.74 (m, 4H), 5.57–5.44 (m, 2H), 4.03 (dd, J=6.9, 13.9Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.39–3.35 (m, 1H), 3.23–3.21 (m, 1H), 2.92–2.89 (m, 2H), 2.71–2.64 (m, 1H), 1.84–1.81 (m, 1H), 1.67–1.57 (m, 2H), 1.41 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.26–1.24 (m, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) 509 (M<sup>+</sup>+1, 12%) .

Example 62

8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(2-methylbenzyl)-1-methyl-2-phenoxy-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



Compound 62 was synthesized from the compound of the corresponding reference

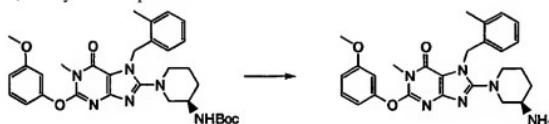
example in the same manner as in Example 16.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.40 (t, J=7.9Hz, 2H), 7.27-7.08 (m, 6H), 6.70 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.44 (d, J=16.3Hz, 1H), 5.35 (d, J=16.3Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.27-1.21 (m, 1H).

MS (ESI+) 445 (M<sup>+</sup>+1, 18%) .

#### Example 63

8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(2-methylbenzyl)-1-methyl-2-(3-methoxyphenoxy)-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



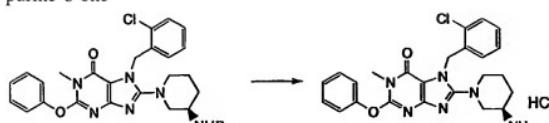
Compound 63 was synthesized from the compound of the corresponding reference example in the same manner as in Example 16.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.32-7.12 (m, 4H), 6.83-6.69 (m, 4H), 5.41-5.32 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.40-3.29 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.65-1.43 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 1H).

MS (ESI+) 475 (M<sup>+</sup>+1, 14%) .

#### Example 64

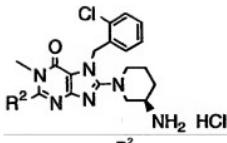
8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-2-phenoxy-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



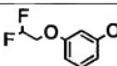
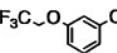
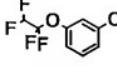
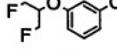
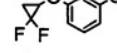
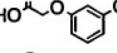
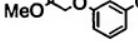
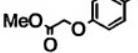
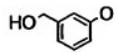
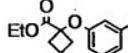
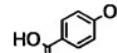
Hydrochloric acid (2N, 0.80 mL) was added at room temperature to a 2-propanol solution (9.5 mL) of tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-6-oxo-2-phenoxy-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate (0.75 g), and the mixture was stirred for 30 minutes at 85°C. The reaction solution was gradually cooled to room temperature, and the crystals were filtered off and dried, giving the titled compound (625 mg) in the form of white crystals.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.05–7.95 (br, 3H), 7.53–7.47 (m, 3H), 7.35–7.26 (m, 5H), 6.76 (d, J=6.3Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.52–3.49 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.39–3.32 (m, 1H), 3.05–3.00 (m, 2H), 2.83–2.79 (m, 1H), 1.91–1.88 (m, 1H), 1.67–1.51 (m, 1H), 1.47–1.44 (m, 2H).  
MS (ESI+) 465 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

Compounds 65 through 94 were synthesized from the compounds of the corresponding reference examples in the same manner as in Example 64.



Example No.	$\text{R}^2$	Starting Material Reference Example No.
Example 65		Reference Example 64
Example 66		Reference Example 90
Example 67		Reference Example 89
Example 68		Reference Example 91
Example 69		Reference Example 92
Example 70		Reference Example 93
Example 71		Reference Example 94
Example 72		Reference Example 95
Example 73		Reference Example 96
Example 74		Reference Example 97
Example 75		Reference Example 32
Example 76		Reference Example 98
Example 77		Reference Example 60

Example No.	R <sup>2</sup>	Starting Material Reference Example No.
Example 78		Reference Example 99
Example 79		Reference Example 100
Example 80		Reference Example 101
Example 81		Reference Example 102
Example 82		Reference Example 103
Example 83		Reference Example 104
Example 84		Reference Example 105
Example 85		Reference Example 106
Example 86		Reference Example 107
Example 87		Reference Example 108
Example 88		Reference Example 109
Example 89		Reference Example 110

Example No.	R <sup>2</sup>	Starting Material Reference Example No.
Example 90		Reference Example 57
Example 91		Reference Example 111
Example 92		Reference Example 112
Example 93		Reference Example 132
Example 94		Reference Example 127

## Example 65

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.34 (br, 3H), 7.53–7.51 (m, 1H), 7.41–7.28 (m, 3H), 6.93–6.87 (m, 4H), 5.48 (d, J=17.4Hz, 1H), 5.43 (d, J=17.4Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.57–3.54 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.32–3.24 (m, 1H), 3.13–3.04 (m, 2H), 2.85–2.76 (m, 1H), 1.97–1.90 (m, 1H), 1.72–1.64 (m, 1H), 1.58–1.52 (m, 1H), 1.48–1.40 (m, 1H).

MS (ESI+) 495 (M<sup>+</sup>+1, 57%) .

## Example 66

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.34 (br, 3H), 7.52 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.36–7.22 (m, 3H), 6.85 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.76–6.69 (m, 3H), 5.48 (d, J=18.1Hz, 1H), 5.42 (d, J=18.1Hz, 1H), 3.59–3.55 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.30–3.28 (m, 1H), 3.16–3.05 (m, 2H), 2.85–2.83 (m, 1H), 1.92–1.90 (m, 1H), 1.70–1.68 (m, 1H), 1.56–1.47 (m, 3H).

MS (ESI+) 481 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## Example 67

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.19 (br, 3H), 7.52 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.40–

7.25 (m, 3H), 6.91–6.78 (m, 4H), 5.45 (s, 2H), 4.05 (dd,  $J=6.8, 13.8$ Hz, 2H), 3.60–3.59 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.32–3.30 (m, 1H), 3.10–3.03 (m, 2H), 2.85–2.78 (m, 1H), 1.92–1.90 (m, 1H), 1.70–1.67 (m, 1H), 1.55–1.46 (m, 2H), 1.34 (t,  $J=6.8$ Hz, 3H).

MS (ESI+) 509 ( $M^+ + 1$ , 12%).

#### Example 68

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.19 (br, 3H), 7.52–7.48 (m, 1H), 7.37–7.24 (m, 3H), 6.88–6.76 (m, 4H), 5.43 (s, 2H), 4.66–4.57 (m, 1H), 3.54–3.52 (m, 1H), 3.45 (s, 3H); 3.28–3.26 (m, 1H), 3.09–3.01 (m, 2H), 2.80–2.78 (m, 1H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.68–1.66 (m, 1H), 1.51–1.47 (m, 2H), 1.27 (d,  $J=6.0$ Hz, 6H).

MS (ESI+) 523 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### Example 69

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.29 (br, 3H), 7.51–7.48 (m, 1H), 7.38–7.26 (m, 3H), 6.90–6.78 (m, 4H), 5.46 (d,  $J=18.3$ Hz, 1H), 5.40 (d,  $J=18.3$ Hz, 1H), 3.93 (t,  $J=6.5$ Hz, 2H), 3.58–3.50 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.30–3.28 (m, 1H), 3.11–3.05 (m, 2H), 2.81–2.79 (m, 1H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.76–1.69 (m, 3H), 1.54–1.50 (m, 2H), 0.97 (t,  $J=7.4$ Hz, 3H).

MS (ESI+) 523 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### Example 70

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.25 (br, 3H), 7.51 (d,  $J=7.5$ Hz, 1H), 7.39–7.25 (m, 3H), 6.91–6.84 (m, 3H), 6.79 (d,  $J=7.3$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.98 (t,  $J=6.4$ Hz, 2H), 3.59–3.55 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.29–3.27 (m, 1H), 3.11–3.04 (m, 2H), 2.84–2.78 (m, 1H), 1.92–1.90 (m, 1H), 1.73–1.66 (m, 3H), 1.53–1.38 (m, 4H), 0.94 (t,  $J=7.3$ Hz, 3H).

MS (ESI+) 537 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### Example 71

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.21 (br, 3H), 7.50 (d,  $J=7.5$ Hz, 1H), 7.38–7.24 (m, 3H), 6.90–6.77 (m, 4H), 5.43 (s, 2H), 3.76–3.73 (m, 2H), 3.59–3.56 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.29–3.26 (m, 1H), 3.09–3.02 (m, 2H), 2.81–

2.79 (m, 1H), 2.06-1.89 (m, 2H), 1.69-1.66 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 2H), 0.97 (d, J=6.6Hz, 6H).

MS (ESI+) 537 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

#### Example 72

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.32 (br, 3H), 7.50 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.37-7.24 (m, 3H), 6.89-6.83 (m, 3H), 6.78 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.81 (d, J=7.0Hz, 2H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.80-2.78 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.53-1.35 (m, 2H), 1.23-1.21 (m, 1H), 0.55-0.53 (m, 2H), 0.34-0.31 (m, 2H).

MS (ESI+) 535 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

#### Example 73

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.08 (br, 3H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.41-7.24 (m, 3H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.78-6.75 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.81-2.78 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.70-1.68 (m, 1H), 1.51-1.46 (m, 2H), 0.80-0.76 (m, 2H), 0.69-0.65 (m, 2H).

MS (ESI+) 521 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

#### Example 74

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.20-8.13 (m, 3H), 7.51 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.37-7.24 (m, 3H), 6.90-6.76 (m, 4H), 5.43 (s, 2H), 4.73-4.64 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.82-1.47 (m, 5H).

MS (ESI+) 535 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

#### Example 75

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.33 (br, 3H), 7.52 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.83-6.74 (m, 2H), 6.10 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.30-3.27 (m, 1H), 3.14-3.04 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.71-1.69 (m, 1H), 1.58-1.46

(m, 2H).

MS (ESI+) 509 (M<sup>+</sup>+1, 34%) .

Example 76

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.36 (br, 3H), 7.58–7.50 (m, 2H), 7.36–7.16 (m, 6H), 6.82 (d, J=6.4Hz, 1H), 5.46 (d, J=18.1Hz, 2H), 3.60–3.55 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.29–3.27 (m, 1H), 3.14–3.04 (m, 2H), 2.86–2.79 (m, 1H), 1.92–1.90 (m, 1H), 1.71–1.46 (m, 3H).

MS (ESI+) 531 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

Example 77

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.22 (br, 3H), 7.62 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.52–7.45 (m, 2H), 7.41–7.24 (m, 4H), 6.78–6.76 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.54–3.50 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.28–3.26 (m, 1H), 3.09–3.02 (m, 2H), 2.80–2.78 (m, 1H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.69–1.67 (m, 1H), 1.52–1.47 (m, 2H).

MS (ESI+) 549 (M<sup>+</sup>+1, 33%) .

Example 78

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.35 (br, 3H), 7.50 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.40 (t, J=1.1Hz, 1H), 7.34–7.24 (m, 2H), 7.03–6.93 (m, 3H), 6.85–6.80 (m, 1H), 6.59–6.57 (m, 0.25H), 6.40–6.38 (m, 0.5H), 6.22–6.20 (m, 0.25H), 5.44 (t, J=18.4Hz, 2H), 4.38–4.27 (m, 2H), 3.58–3.53 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.28–3.26 (m, 1H), 3.13–3.06 (m, 2H), 2.82–2.80 (m, 1H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.69–1.67 (m, 1H), 1.54–1.34 (m, 2H).

MS (ESI+) 545 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

Example 79

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.36 (br, 3H), 7.51–7.40 (m, 2H), 7.34–7.25 (m, 2H), 7.09–6.98 (m, 3H), 6.85–6.80 (m, 1H), 5.44 (t, J=18.3Hz, 2H), 4.80 (dd, J=8.9, 17.7Hz, 2H), 3.58–3.53 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.29–3.27 (m, 1H), 3.13–3.06 (m, 2H), 2.82–2.80 (m, 1H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.69–1.67 (m, 1H), 1.54–1.34 (m, 2H).

MS (ESI+) 563 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

Example 80

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.34 (br, 3H), 7.59 (t, J=8.5Hz, 1H), 7.52–7.48 (m, 1H), 7.36–7.26 (m, 5H), 7.03–7.01 (m, 0.25H), 6.86–6.84 (m, 0.5H), 6.82–6.79 (m, 1H), 6.68–6.66 (m, 0.25H), 5.44 (t, J=18.5Hz, 2H), 3.57–3.53 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.27–3.25 (m, 1H), 3.13–3.02 (m, 2H), 2.81–2.79 (m, 1H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.69–1.67 (m, 1H), 1.53–1.44 (m, 2H).

MS (ESI+) 581 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

#### Example 81

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.23 (br, 3H), 7.52–7.49 (m, 1H), 7.39 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.34–7.24 (m, 2H), 7.05–7.00 (m, 2H), 6.94–6.91 (m, 1H), 6.79–6.77 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.96–4.56 (m, 5H), 3.52–3.50 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.29–3.27 (m, 1H), 3.10–3.03 (m, 2H), 2.81–2.79 (m, 1H), 1.89–1.87 (m, 1H), 1.68–1.66 (m, 1H), 1.50–1.46 (m, 2H).

MS (ESI+) 559 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

#### Example 82

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.21 (br, 3H), 7.52–7.42 (m, 2H), 7.34–7.24 (m, 2H), 7.03–6.98 (m, 3H), 6.78 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.57–4.55 (m, 1H), 3.58–3.54 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.28–3.26 (m, 1H), 3.09–3.02 (m, 2H), 2.81–2.79 (m, 1H), 2.10–2.04 (m, 1H), 1.90–1.75 (m, 3H), 1.50–1.46 (m, 2H).

MS (ESI+) 557 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

#### Example 83

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.24–8.19 (m, 3H), 7.51 (dd, J=1.4, 7.8Hz, 1H), 7.38 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.33–7.28 (m, 2H), 6.93–6.88 (m, 3H), 6.79 (d, J=8.9Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.54–3.48 (m, 1H), 3.46 (m, 3H), 3.35–3.30 (m, 1H), 3.10–3.05 (m, 2H), 2.83–2.79 (m, 1H), 1.70–1.67 (m, 1H), 1.59–1.52 (m, 1H), 1.45–1.44 (m, 2H).

MS (ESI+) 539 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

#### Example 84

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.19 (br, 3H), 7.52 (dd, J=1.4, 7.8Hz, 1H),

7.41–7.29 (m, 4H), 6.97–6.96 (m, 1H), 6.94–6.90 (m, 1H), 6.79–6.77 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.68–3.55 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.35–3.30 (m, 1H), 3.10–3.05 (m, 2H), 3.04–3.00 (m, 1H), 1.91–1.89 (m, 1H), 1.71–1.69 (m, 1H), 1.55–1.45 (m, 2H).

MS (ESI+) 553 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

#### Example 85

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.19 (br, 3H), 7.52 (dd, J=1.4, 7.8Hz, 1H), 7.34–7.28 (m, 2H), 7.22 (dd, J=2.3, 6.8Hz, 2H), 7.02 (dd, J=2.3, 6.8Hz, 2H), 6.79 (dd, J=1.2, 7.4Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.56–3.46 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.35–3.25 (m, 1H), 3.10–2.83 (m, 2H), 2.83–2.73 (m, 1H), 1.91–1.85 (m, 1H), 1.69–1.67 (m, 1H), 1.55–1.46 (m, 2H).

MS (ESI+) 553 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

#### Example 86

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.17 (br, 3H), 7.52 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.36–7.23 (m, 4H), 7.15 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.78 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.54–3.52 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.31–3.29 (m, 1H), 3.09–3.02 (m, 2H), 2.85–2.78 (m, 1H), 1.91–1.89 (m, 1H), 1.69–1.67 (m, 1H), 1.54–1.47 (m, 2H).

MS (ESI+) 495 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

#### Example 87

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.41 (br, 3H), 8.06 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.53–7.51 (m, 1H), 7.35–7.26 (m, 2H), 6.79 (d, J=6.4Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.55–3.52 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.30–3.29 (m, 1H), 3.01–3.08 (m, 2H), 2.83–2.76 (m, 1H), 1.95–1.88 (m, 1H), 1.73–1.65 (m, 1H), 1.63–1.38 (m, 2H).

MS (ESI+) 543 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

#### Example 88

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.23 (br, 3H), 7.51–7.49 (m, 1H), 7.37–7.27 (m, 3H), 6.89–6.86 (m, 1H), 6.80–6.79 (m, 1H), 6.88 (t, J=2.3Hz, 1H),

6.53–6.50 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.16 (dd, J=7.0, 14.2Hz, 2H), 3.55–3.50 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.28–3.26 (m, 1H), 3.07–3.04 (m, 2H), 2.80–2.68 (m, 3H), 2.41–2.36 (m, 2H), 1.94–1.90 (m, 3H), 1.70–1.67 (m, 1H), 1.55–1.44 (m, 2H), 1.12 (t, J=7.1Hz, 3H).

MS (ESI+) 607 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

#### Example 89

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.08–8.04 (m, 5H), 7.52 (dd, J=1.4, 7.8Hz, 1H), 7.45–7.43 (m, 2H), 7.34–7.28 (m, 2H), 6.77 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.55–3.50 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.35–3.29 (m, 1H), 3.08–3.01 (m, 2H), 2.82–2.80 (m, 1H), 1.91–1.88 (m, 1H), 1.69–1.68 (m, 1H), 1.47–1.44 (m, 2H).

MS (ESI+) 509 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

#### Example 90

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.99 (br, 3H), 7.94–7.89 (m, 2H), 7.66–7.62 (m, 2H), 7.53–7.51 (m, 1H), 7.33–7.28 (m, 2H), 6.77 (dd, J=1.4, 7.9Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.50–3.40 (m, 1H), 3.35–3.25 (m, 1H), 3.06–3.01 (m, 2H), 2.81–2.78 (m, 1H), 1.69–1.61 (m, 1H), 1.92–1.89 (m, 1H), 1.52–1.44 (m, 2H).

MS (ESI+) 523 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

#### Example 91

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.11 (m, 3H), 7.52 (dd, J=1.4, 7.8Hz, 1H), 7.40–7.28 (m, 6H), 7.29 (t, J<sub>H,H</sub>=74.0Hz, 1H), 6.77 (d, J=6.2Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.50–3.47 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.40–3.30 (m, 1H), 3.08–3.02 (m, 2H), 2.85–2.79 (m, 1H), 1.90–1.85 (m, 1H), 1.68–1.60 (m, 1H), 1.51–1.46 (m, 2H).

MS (ESI+) 531 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

#### Example 92

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.50–7.44 (m, 1H), 7.36–7.08 (m, 4H), 6.84–6.74 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.89–4.70 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.68–3.60 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.44–3.34 (m, 1H), 3.26–3.18 (m, 1H), 3.05–

2.92 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.30-2.12 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 2H).

MS (ESI+) 579 ( $M^+ + 1$ , 100%)

#### Example 93

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 7.50-7.13 (m, 9H), 5.56 (s, 2H), 3.80-3.69 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.70-1.51 (m, 2H).

MS (ESI+) 464 ( $M^+ + 1$ , 100%)

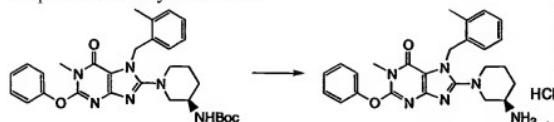
#### Example 94

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 7.48-7.40 (m, 1H), 7.38-7.05 (m, 7H), 6.98-6.88 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.49-3.36 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.69-1.52 (m, 2H)

MS (ESI+) 463 ( $M^+ + 1$ , 100%)

#### Example 95

8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(2-methylbenzyl)-1-methyl-2-phenoxy-1,7-dihydro-6H-purine-6-one hydrochloride

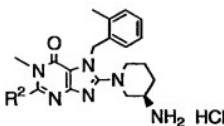


Compound 95 was synthesized from the compound of the corresponding reference example in the same manner as in Example 64.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.25 (br, 3H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.22-7.06 (m, 3H), 6.57 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.41 (d, J=17.2Hz, 1H), 5.35 (d, J=17.2Hz, 1H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.30-3.27 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 2H).

MS (ESI+) 445 ( $M^+ + 1$ , 18%) .

Compounds 96 through 105 were synthesized from the compounds of the corresponding reference examples in the same manner as in Example 95.



Example No.	$\text{R}^2$	Starting Material Reference Example No.
Example 96		Reference Example 114
Example 97		Reference Example 115
Example 98		Reference Example 116
Example 99		Reference Example 117
Example 100		Reference Example 118
Example 101		Reference Example 119
Example 102		Reference Example 120
Example 103		Reference Example 121
Example 104		Reference Example 122
Example 105		Reference Example 123

Example 96

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.23 (br, 3H), 7.26–7.06 (m, 4H), 6.74–6.68 (m, 3H), 6.57 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.57–3.54 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.31–3.29 (m, 1H), 3.11–3.04 (m, 2H), 2.81–2.79 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.68–1.66 (m, 1H), 1.51–1.42 (m, 2H).

MS (ESI+) 461 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

#### Example 97

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.83 (br, 3H), 7.36 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.26–7.05 (m, 3H), 6.92–6.84 (m, 3H), 6.55 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.41 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.34 (d, J=17.0Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.54–3.51 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.23–3.17 (m, 1H), 3.04–2.97 (m, 2H), 2.80–2.74 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.90–1.84 (m, 1H), 1.69–1.60 (m, 1H), 1.51–1.40 (m, 2H).

MS (ESI+) 475 (M<sup>+</sup>+1, 14%) .

#### Example 98

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.18 (br, 3H), 7.36 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.23–7.07 (m, 3H), 6.91–6.84 (m, 3H), 6.57 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.04 (dd, J=6.8, 13.8Hz, 2H), 3.54–3.52 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.32–3.30 (m, 1H), 3.09–3.05 (m, 2H), 2.83–2.80 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.92–1.90 (m, 1H), 1.69–1.67 (m, 1H), 1.51–1.46 (m, 2H), 1.34 (t, J=6.9Hz, 3H).

MS (ESI+) 489 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

#### Example 99

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.18 (br, 3H), 7.35 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.23–7.07 (m, 3H), 6.89–6.82 (m, 3H), 6.57 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.66–4.58 (m, 1H), 3.57–3.55 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.32–3.30 (m, 1H), 3.10–3.03 (m, 2H), 2.83–2.77 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.92–1.90 (m, 1H), 1.69–1.67 (m, 1H), 1.54–1.43 (m, 2H), 1.28 (d, J=5.8Hz, 6H).

MS (ESI+) 503 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

#### Example 100

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.34 (br, 3H), 7.35 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.23–7.07 (m, 3H), 6.88–6.83 (m, 3H), 6.60 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.44 (d, J=16.9Hz, 1H), 5.36 (d, J=16.9Hz, 1H), 4.83–4.81 (m, 1H), 3.59–3.56 (m, 1H), 3.45 (s,

3H), 3.32–3.30 (m, 1H), 3.14–3.07 (m, 2H), 2.85–2.81 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.94–1.92 (m, 3H), 1.73–1.43 (m, 9H).

MS (ESI+) 529 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

#### Example 101

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.47 (br, 3H), 7.48–7.42 (m, 3H), 7.19–7.10 (m, 7H), 7.09–7.08 (m, 1H), 6.98–6.95 (m, 1H), 6.62 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 5.46 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 5.37 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 3.71–3.60 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.36–3.23 (m, 1H), 3.19–3.06 (m, 2H), 2.88–2.79 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.95–1.87 (m, 1H), 1.79–1.69 (m, 1H), 1.64–1.53 (m, 1H), 1.49–1.38 (m, 1H).

MS (ESI+) 537 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

#### Example 102

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.10 (br, 3H), 7.57–7.52 (m, 1H), 7.23–7.07 (m, 6H), 6.56 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 5.38 (s, 2H), 3.61–3.56 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.28–3.27 (m, 2H), 3.08–3.01 (m, 2H), 2.81–2.79 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.92–1.90 (m, 1H), 1.67–1.65 (m, 1H), 1.53–1.46 (m, 2H).

MS (ESI+) 511 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

#### Example 103

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.32 (br, 3H), 7.62 (t,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.46–7.34 (m, 3H), 7.24–7.06 (m, 3H), 6.57 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 5.43 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 5.36 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 3.58–3.55 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.27–3.25 (m, 1H), 3.11–3.04 (m, 2H), 2.83–2.76 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.69–1.67 (m, 1H), 1.53–1.41 (m, 2H).

MS (ESI+) 529 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

#### Example 104

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.36 (br, 3H), 7.33–7.28 (m, 1H), 7.23–7.06 (m, 4H), 6.88–6.81 (m, 1H), 6.60 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 5.42 (d,  $J=16.9\text{Hz}$ , 1H), 5.34 (d,  $J=16.9\text{Hz}$ , 1H), 3.76 (s, 3H), 3.59–3.53 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.28–3.20 (m, 1H), 3.13–2.95 (m, 2H), 2.90–2.75 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.90–1.84 (m, 1H), 1.70–1.63 (m, 1H), 1.56–1.49 (m, 1H), 1.44–1.36 (m,

1H).

MS (ESI+) 493 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

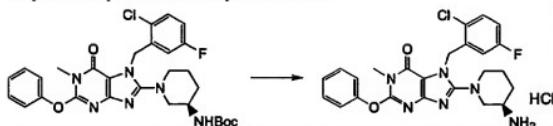
Example 105

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.32 (br, 3H), 7.22–7.06 (m, 3H), 6.98–6.95 (m, 2H), 6.74 (dd, J=2.3, 8.2Hz, 1H), 6.57 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.42 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.35 (d, J=17.1Hz, 1H), 3.54–3.49 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.30–3.28 (m, 1H), 3.12–3.05 (m, 2H), 2.82–2.80 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.69–1.67 (m, 1H), 1.52–1.43 (m, 2H).

MS (ESI+) 489 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

Example 106

8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(2-chloro-5-fluorobenzyl)-1-methyl-2-phenoxy-1,7-dihydro-6H-purine-6-one hydrochloride

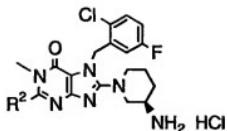


Compound 106 was synthesized from the compound of the corresponding reference example in the same manner as in Example 64.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.00–7.99 (br, 3H), 7.52 (dd, J=5.1, 8.8Hz, 1H), 7.51–7.47 (m, 2H), 7.35–7.23 (m, 4H), 6.77 (dd, J=2.9, 9.3Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.42–3.32 (m, 2H), 3.06–2.84 (m, 2H), 2.70–2.63 (m, 1H), 1.92–1.89 (m, 1H), 1.75–1.70 (m, 1H), 1.52–1.48 (m, 2H).

MS (ESI+) 483 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

Compounds 107 and 108 were synthesized from the compounds of the corresponding reference examples in the same manner as in Example 64.



Example No.	R <sup>2</sup>	Starting Material Reference Example No.
Example 107	MeO	Reference Example 125
Example 108	F	Reference Example 126

## Example 107

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.18 (br, 3H), 7.60–7.57 (m, 1H), 7.41–7.36 (m, 1H), 7.25–7.22 (m, 1H), 6.93–6.86 (m, 3H), 6.71–6.68 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.52–3.49 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.32–3.30 (m, 1H), 3.11–3.03 (m, 2H), 2.86–2.82 (m, 1H), 1.92–1.90 (m, 1H), 1.75–1.71 (m, 1H), 1.59–1.46 (m, 2H).

MS (ESI+) 513 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

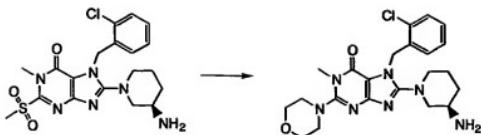
## Example 108

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.15 (br, 3H), 7.59–7.49 (m, 2H), 7.22–7.12 (m, 5H), 6.69–6.65 (m, 1H), 5.42 (d, J=17.9Hz, 1H), 5.37 (d, J=17.9Hz, 1H), 3.51–3.48 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.30–3.28 (m, 1H), 3.10–3.02 (m, 2H), 2.85–2.80 (m, 1H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.73–1.71 (m, 1H), 1.55–1.47 (m, 2H).

MS (ESI+) 549 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## Example 109

8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-2-morpholino-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



Morpholine (2 mL) was added to 8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-2-(methylsulfonyl)-1,7-dihydro-6H-purine-6-one (10 mg), and the ingredients were heated and stirred for 20 hours at 100°C in a sealed tube. The reaction solution was cooled to 25°C, and toluene (20 mL) was then added before distillation at reduced pressure (repeated 3 times). The residue was purified by preparative thin layer chromatography (silica gel, chloroform/methanol = 8/1), giving the titled compound (5 mg).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.38 (m, 1H), 7.22–7.14 (m, 2H), 6.84–6.81 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.51–5.50 (m, 2H), 3.87–3.83 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.46–3.45 (m, 1H), 3.31–3.30 (m, 1H), 3.23–3.20 (m, 4H), 2.97–2.93 (m, 2H), 2.76–2.68 (m, 1H), 1.80–1.74 (m, 3H), 1.26–1.24 (m, 1H).

MS (ESI+) 458 (M<sup>+</sup>+1, 49%).

#### Example 110

8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-2-phenyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



(R)-tert-butylpiperidin-3-yl carbamate (291 mg) and diisopropylethylamine (0.304 mL) were added to an ethanol solution (2.0 mL) of 8-bromo-7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-2-phenyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one (250 mg), and the ingredients were sealed to be heated and stirred for 3 hours at 100°C. The ethanol was distilled off at reduced pressure, water and potassium carbonate were added to the residue, the solution was rendered alkaline, and it was extracted twice with chloroform. The pooled organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was then

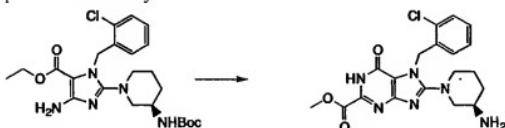
concentrated at reduced pressure. The resulting residue was separated and purified by column chromatography (silica gel, chloroform/methanol = 20/1), giving an intermediate. The intermediate was dissolved in methanol (1.0 mL), 4 N hydrochloric acid/1,4-dioxane solution (4.3 mL) was added, and the reaction solution was stirred for 4 hours at room temperature. Water and potassium carbonate were added to the reaction solution, the solution was rendered alkaline, and it was extracted twice with ethyl acetate. The pooled organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered, and the filtrate was then concentrated at reduced pressure, giving the titled compound (44.1 mg).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.59–7.54 (m, 2H), 7.52–7.47 (m, 3H), 7.47–7.42 (m, 1H), 7.27–7.22 (m, 2H), 6.92–6.87 (m, 1H), 5.61–5.56 (m, 2H), 3.60–3.55 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.33–3.28 (m, 1H), 2.97–2.92 (m, 1H), 2.90–2.85 (m, 2H), 1.95–1.90 (m, 1H), 1.70–1.65 (m, 1H), 1.47–1.42 (m, 1H), 1.30–1.25 (m, 1H).

MS (BSI+) 449 (M<sup>+</sup>+1, 100%)

### Example 111

Methyl 8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(2-chlorobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-2-carboxylate



Methyl cyanoformate (0.397 mL) and 4N hydrochloric acid/1,4-dioxane solution (10 mL) were added to a 1,4-dioxane solution (2 mL) of ethyl 4-amino-2-[(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl]-1-(2-chlorobenzyl)-1H-imidazole-5-carboxylate (478 mg), and the contents were allowed to stand for 3 days at 25°C in a sealed tube and then heated and stirred for 10 hours at 70°C. The reaction solution was concentrated at reduced pressure, saturated sodium bicarbonate aqueous solution (50 mL) was added to the residue, and the solution was rendered alkaline and extracted 3 times with chloroform (50 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was concentrated at reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (silica gel, chloroform/methanol = 100/1 to 8/1), giving the titled compound (63 mg).

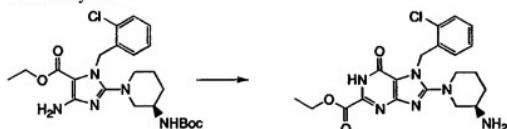
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.38 (m, 1H), 7.29–7.17 (m, 2H), 6.82 (d, J=5.9 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.80–3.76 (m, 1H), 3.34–3.41 (

m, 1H), 3.31–3.20 (m, 2H), 3.02–2.95 (m, 1H), 2.12–2.10 (m, 1H), 1.74–1.72 (m, 2H), 1.59–1.57 (m, 1H).

MS (ESI+) 417 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### Example 112

Ethyl 8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(2-chlorobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-2-carboxylate



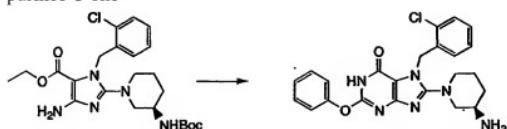
The compound of Example 112 was synthesized from the compound of the corresponding reference example in the same manner as in Example 111.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.40–7.37 (m, 1H), 7.25–7.15 (m, 2H), 6.82 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.47 (dd, J=7.1, 14.3Hz, 2H), 3.79–3.74 (m, 1H), 3.35–3.19 (m, 2H), 3.14–2.90 (m, 2H), 2.08–2.06 (m, 1H), 1.74–1.61 (m, 3H), 1.44–1.40 (t, J=7.0Hz, 3H).

MS (ESI+) 431 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### Example 113

8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(2-chloro-5-fluorobenzyl)-2-phenoxy-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



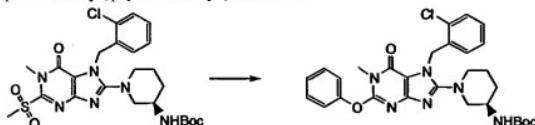
The compound of Example 113 was synthesized from the compound of the corresponding reference example in the same manner as in Example 111.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.53–7.21 (m, 9H), 6.85–6.83 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.41–3.37 (m, 1H), 3.23–3.21 (m, 1H), 2.89–2.86 (m, 2H), 2.72–2.69

(m, 1H), 1.87–1.85 (m, 1H), 1.64–1.53 (m, 2H), 1.25–1.23 (m, 1H).  
 MS (ESI+) 451 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## Reference Example 31

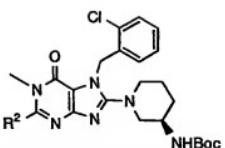
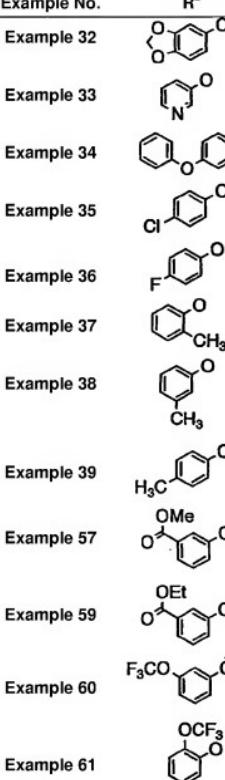
Tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-6-oxo-2-phenoxy-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate

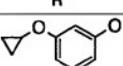
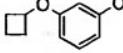
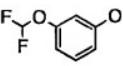
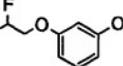
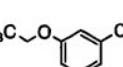
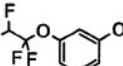
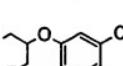
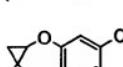
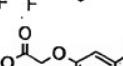
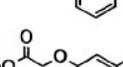


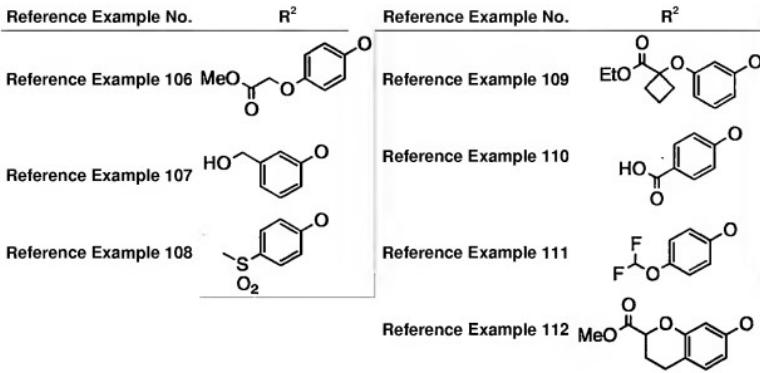
60% sodium hydride dispersion (0.56 g) was added to a tetrahydrofuran solution (40 mL) of phenol (1.45 g), and the contents were stirred for 1 hour at 25°C. A tetrahydrofuran solution (10 mL) of tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-2-(methylsulfonyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate (3.85 g) was added in the form of drops to the reaction solution, and the ingredients were stirred for 3 hours at 25°C. Saturated ammonium chloride aqueous solution (50 mL) was added to the reaction solution, and the tetrahydrofuran was distilled off at reduced pressure before extraction 3 times with chloroform (50 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was concentrated at reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 10/1 to 1/1), giving the titled compound (4.30 g).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.43–7.38 (m, 3H), 7.28–7.15 (m 5H), 6.76 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.59 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.49 (d, J=17.0Hz, 1H), 4.78–4.76 (m, 1H), 3.72–3.70 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.39–3.34 (m, 1H), 3.00–2.93 (m, 3H), 1.71–1.40 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).  
 MS (ESI+) 565 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

The compounds of Reference Examples 32 through 39, 57, 59 through 66, and 80 through 112 were synthesized in the same manner as in Reference Example 31.

Reference Example No.		Reference Example No.	
Reference Example 32		Reference Example 62	
Reference Example 33		Reference Example 63	
Reference Example 34		Reference Example 64	
Reference Example 35		Reference Example 65	
Reference Example 36		Reference Example 66	
Reference Example 37		Reference Example 80	
Reference Example 38		Reference Example 81	
Reference Example 39		Reference Example 82	
Reference Example 57		Reference Example 83	
Reference Example 59		Reference Example 84	
Reference Example 60			
Reference Example 61			

Reference Example No.	$R^2$	Reference Example No.	$R^2$
Reference Example 85		Reference Example 96	
Reference Example 86		Reference Example 97	
Reference Example 87		Reference Example 98	
Reference Example 88		Reference Example 99	
Reference Example 89		Reference Example 100	
Reference Example 90		Reference Example 101	
Reference Example 91		Reference Example 102	
Reference Example 92		Reference Example 103	
Reference Example 93		Reference Example 104	
Reference Example 94		Reference Example 105	
Reference Example 95			



## Reference Example 32

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.42–7.38 (m, 1H), 7.24–7.15 (m, 2H), 6.80–6.74 (m, 3H), 6.66–6.63 (m, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.59 (d, J=17.1 Hz, 1H), 5.49 (d, J=17.1 Hz, 1H), 4.78–4.76 (m, 1H), 3.73–3.71 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.40–3.35 (m, 1H), 3.01–2.94 (m, 3H), 1.66–1.40 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).  
MS (ESI+) 609 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## Reference Example 33

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.55–8.52 (m, 2H), 7.68–7.65 (m, 1H), 7.42–7.36 (m, 2H), 7.22–7.16 (m, 2H), 6.77 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.59 (d, J=16.9 Hz, 1H), 5.50 (d, J=16.9 Hz, 1H), 4.75–4.73 (m, 1H), 3.72–3.70 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.41–3.38 (m, 1H), 3.06–2.93 (m, 3H), 1.73–1.40 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

## Reference Example 32

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.42–7.34 (m, 3H), 7.22–7.01 (m, 9H), 6.76 (d, J=7.1 Hz, 1H), 5.60 (d, J=17.0 Hz, 1H), 5.50 (d, J=17.0 Hz, 1H), 4.77–4.75 (m, 1H), 3.76–3.74 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.40–3.36 (m, 1H), 3.04–2.95 (m, 3H), 1.72–1.40 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

## Reference Example 35

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.41–7.36 (m, 3H), 7.20–7.17 (m, 4H), 6.75 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.57–5.52 (m, 2H), 4.83–4.78 (m, 1H), 3.77–3.72 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.38 (dd, J=3.4, 12.6Hz, 1H), 3.06–2.95 (m, 3H), 1.75–1.45 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

MS (ESI+) 599 (M<sup>+</sup>+1, 66%).

#### Reference Example 36

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.40 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.21–7.17 (m, 4H), 7.14–7.09 (m, 2H), 6.75 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.59–5.54 (m, 2H), 4.83–4.78 (m, 1H), 3.77–3.72 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.37 (dd, J=3.4, 12.4Hz, 1H), 3.04–2.95 (m, 3H), 1.75–1.45 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

MS (ESI+) 583 (M<sup>+</sup>+1, 67%).

#### Reference Example 57

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.96–7.94 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.52–7.39 (m, 3H), 7.22–7.16 (m, 2H), 6.76 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.59 (d, J=16.9Hz, 1H), 5.50 (d, J=16.9Hz, 1H), 4.76–4.74 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.72–3.70 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.40–3.35 (m, 1H), 3.03–2.92 (m, 3H), 1.75–1.41 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

#### Reference Example 59

MS (ESI+) 637 (M<sup>+</sup>+1, 96%).

#### Reference Example 60

MS (ESI+) 649 (M<sup>+</sup>+1, 92%).

#### Reference Example 61

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.44–7.17 (m, 7H), 6.80–6.77 (m, 1H), 5.59 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.49 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.75–4.73 (m, 1H), 3.72–3.70 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.40–3.35 (m, 1H), 3.00–2.94 (m, 3H), 1.71–1.60 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

#### Reference Example 62

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.59–7.51 (m, 4H), 7.42–7.39 (m, 1H), 7.23–7.16 (m, 2H), 6.76 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.59 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.49 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.72–4.70 (m, 1H), 3.73–3.71 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.42–3.38 (m, 1H).

η, 1H), 3.06–2.93 (m, 3H), 1.73–1.48 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

Reference Example 63

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.33 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 7.05–6.96 (m, 3H), 6.75 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.59 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.49 (d, J=17.0Hz, 1H), 4.78–4.76 (m, 1H), 3.72–3.70 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.41–3.36 (m, 1H), 3.01–2.94 (m, 3H), 1.74–1.61 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

Reference Example 64

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.39 (m, 1H), 7.32–7.15 (m, 3H), 6.84–6.75 (m, 4H), 5.59 (d, J=16.8Hz, 1H), 5.49 (d, J=16.8Hz, 1H), 4.76–4.74 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74–3.72 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.39–3.34 (m, 1H), 3.02–2.94 (m, 3H), 1.71–1.58 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

Reference Example 65

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.38 (m, 1H), 7.22–7.15 (m, 2H), 6.78–6.75 (m, 1H), 6.37 (s, 3H), 5.59 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.49 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.75–4.73 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.73–3.71 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.40–3.35 (m, 1H), 3.02–2.94 (m, 3H), 1.76–1.59 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

Reference Example 66

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.38 (m, 1H), 7.30–7.15 (m, 3H), 6.80–6.71 (m, 4H), 5.59 (d, J=16.9Hz, 1H); 5.49 (d, J=16.9Hz, 1H), 4.73–4.71 (m, 1H), 3.87–3.83 (m, 4H), 3.73–3.71 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.38–3.35 (m, 1H), 3.19–3.16 (m, 4H), 2.99–2.93 (m, 3H), 1.74–1.46 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

Reference Example 80

MS (ESI+) 595 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

Reference Example 81

MS (ESI+) 595 (M<sup>+</sup>+1, 92%) .

Reference Example 82

MS (ESI+) 633 (M<sup>+</sup>+1, 75%) .

Reference Example 83

MS (ESI+) 625 (M<sup>+</sup>+1, 85%) .

Reference Example 84

MS (ESI+) 639 ( $M^+ + 1$ , 85%) .

Reference Example 85

MS (ESI+) 623 ( $M^+ + 1$ , 80%) .

Reference Example 86

MS (ESI+) 623 ( $M^+ + 1$ , 60%) .

Reference Example 87

MS (ESI+) 623 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

Reference Example 88

MS (ESI+) 649 ( $M^+ + 1$ , 53%) .

Reference Example 89

MS (ESI+) 609 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

Reference Example 90

MS (ESI+) 581 ( $M^+ + 1$ , 75%) .

Reference Example 91

MS (ESI+) 623 ( $M^+ + 1$ , 90%) .

Reference Example 92

MS (ESI+) 623 ( $M^+ + 1$ , 76%) .

Reference Example 93

MS (ESI+) 637 ( $M^+ + 1$ , 90%) .

Reference Example 94

MS (ESI+) 637 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

Reference Example 95

MS (ESI+) 635 ( $M^+ + 1$ , 71%) .

Reference Example 96

$^1H$  NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.42–7.38 (m, 1H), 7.32–7.15 (m, 3H), 6.96–6.75 (m, 4H), 5.59 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.49 (d, J=17.0Hz, 1H), 4.75–4.73 (m, 1H), 3.74–3.72 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.38–3.35 (m, 1H), 3.02–2.98 (m, 3H), 1.78–1.41 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 0.79–0.78 (m, 4H).

MS (ESI+) 621 ( $M^+ + 1$ , 82%) .

Reference Example 97

MS (ESI+) 635 ( $M^+ + 1$ , 87%) .

Reference Example 98

MS (ESI+) 631 ( $M^+ + 1$ , 87%) .

Reference Example 99

MS (ESI+) 645 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

Reference Example 100

MS (ESI+) 663 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

Reference Example 101

MS (ESI+) 681 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

Reference Example 102

MS (ESI+) 659 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

Reference Example 103

MS (ESI+) 657 ( $M^+ + 1$ , 87%) .

Reference Example 104

MS (ESI+) 639 ( $M^+ + 1$ , 58%) .

Reference Example 105

MS (ESI+) 653 ( $M^+ + 1$ , 80%) .

Reference Example 106

MS (ESI+) 653 ( $M^+ + 1$ , 80%) .

Reference Example 107

MS (ESI+) 595 ( $M^+ + 1$ , 76%) .

Reference Example 108

MS (ESI+) 643 ( $M^+ + 1$ , 40%) .

Reference Example 109

MS (ESI+) 707 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

Reference Example 110

MS (ESI+) 609 ( $M^+ + 1$ , 75%) .

Reference Example 111

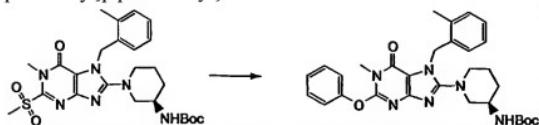
MS (ESI+) 631 ( $M^+ + 1$ , 90%) .

Reference Example 112

MS (ESI+) 679 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

Reference Example 113

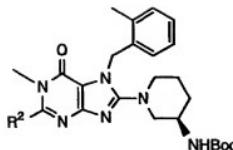
Tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-methylbenzyl)-1-methyl-6-oxo-2-phenoxy-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate



The compound of Reference Example 113 was synthesized from the compound of the corresponding reference example in the same manner as in Reference Example 31.

MS (ESI+) 545 ( $M^+ + 1$ , 88%) .

The compounds of Reference Examples 114 through 123 were synthesized from the compounds of the corresponding reference examples in the same manner as in Reference Example 113.



Reference Example No.	$R^2$	Reference Example No.	$R^2$
Reference Example 114		Reference Example 119	
Reference Example 115		Reference Example 120	
Reference Example 116		Reference Example 121	
Reference Example 117		Reference Example 122	
Reference Example 118		Reference Example 123	

Reference Example 114

MS (ESI+) 561 ( $M^+ + 1$ , 81%) .

Reference Example 115

MS (ESI+) 575 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

Reference Example 116

MS (ESI+) 589 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

Reference Example 117

MS (ESI+) 603 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

Reference Example 118

MS (ESI+) 629 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

Reference Example 119

MS (ESI+) 637 ( $M^+ + 1$ , 70%) .

Reference Example 120

**MS (ESI+)** 611 ( $M^++1$ , 100%) .

Reference Example 121

**MS (ESI+)** 629 ( $M^++1$ , 100%) .

Reference Example 122

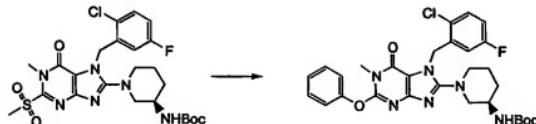
**MS (ESI+)** 593 ( $M^++1$ , 100%) .

Reference Example 123

**MS (ESI+)** 589 ( $M^++1$ , 100%) .

Reference Example 124

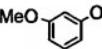
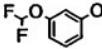
Tert-butyl[(3R)-1-[7-(2-chloro-5-fluorobenzyl)-1-methyl-6-oxo-2-phenoxy-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate



The compound of Reference Example 124 was synthesized from the compound of the corresponding reference example in the same manner as in Reference Example 31.

**MS (ESI+)** 583 ( $M^++1$ , 54%) .

The compounds of Reference Examples 125 and 126 were synthesized from the compounds of the corresponding reference examples in the same manner as in Reference Example 31.

Reference Example No.	R <sup>2</sup>
Reference Example 125	
Reference Example 126	

## Reference Example 125

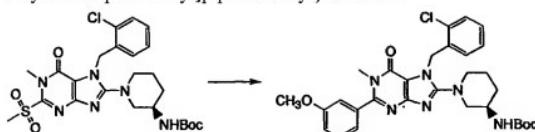
MS (ESI+) 613 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## Reference Example 126

MS (ESI+) 649 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## Reference Example 40

Tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-chlorobenzyl)-2-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate



A 1M tetrahydrofuran solution (0.79 mL) of 3-methoxyphenyl magnesium bromide was added at 0°C to tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-2-(methylsulfonyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate (110 mg), the ingredients were stirred for 30 minutes, the temperature was increased to 25°C, and the content were stirred for 3 hours. A 1M tetrahydrofuran solution (1.58 mL) of 3-methoxyphenyl magnesium bromide was again added at 0°C, the contents were stirred for 30 minutes, the temperature was then increased to 25°C, and the contents were stirred for 3 hours.

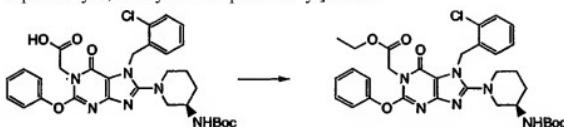
Saturated ammonium chloride aqueous solution (50 mL) was added to the reaction solution, and the tetrahydrofuran was distilled off at reduced pressure before extraction 3 times with chloroform (30 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was concentrated at reduced pressure. The resulting residue was purified by preparative thin layer chromatography (silica gel, chloroform/methanol = 30/1), giving the titled compound (118 mg).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.41–7.34 (m, 2H), 7.21–7.18 (m, 2H), 7.11–7.01 (m, 3H), 6.84–6.82 (m, 1H), 5.66 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.86–4.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74–3.72 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.47–3.43 (m, 1H), 3.10–3.03 (m, 3H), 2.07–2.05 (m, 1H), 1.75–1.43 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 579 (M<sup>+</sup>+1, 19%).

#### Reference Example 41

Ethyl[8-{(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-7-(2-chlorobenzyl)-6-oxo-2-phenoxy-6,7-dihydro-1H-purine-1-yl]acetate



Ethanol (0.083 mL), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (169 mg), 1-hydroxybenzotriazole (119 mg), and triethylamine (0.122 mL) were added to an N,N-dimethyl formamide solution (3.0 mL) of [8-{(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-7-(2-chlorobenzyl)-6-oxo-2-phenoxy-6,7-dihydro-1H-purine-1-yl]acetic acid (179 mg), and the reaction solution was stirred over night. Water and sodium bicarbonate were added to the reaction solution, the solution was rendered alkaline, and it was extracted twice with chloroform. The pooled organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was then concentrated at reduced pressure. The resulting residue was separated and purified by column layer chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 5/1 to 1/1), giving the titled product (92.6 mg).

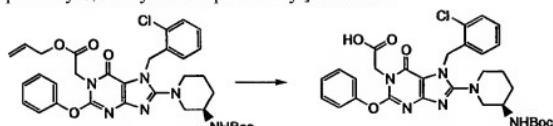
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.44–7.39 (m, 3H), 7.26–7.16 (m, 5H), 6.83–6

.78 (m, 1H), 5.55-5.50 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.84-4.79 (m, 1H), 4.22 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 3H), 1.76-1.50 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.26 (t, J=7.1Hz, 3H).

MS (ESI+) 637 (M<sup>+</sup>+1, 73%) .

#### Reference Example 42

[8-{(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-7-(2-chlorobenzyl)-6-oxo-2-phenoxy-6,7-dihydro-1H-purine-1-yl]acetic acid



Tetrakis triphenylphosphinopalladium (18 mg) and morpholine (0.0532 mL) were added at 0°C to a tetrahydrofuran solution (5.0 mL) of allyl [8-((3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl)-7-(2-chlorobenzyl)-6-oxo-2-phenoxy-6,7-dihydro-1H-purine-1-yl]acetate (330 mg), and the reaction solution was stirred for 1 hour at 0°C. Water and citric acid were added to the reaction solution, rendering the solution weakly acidic, and it was extracted twice with chloroform. The pooled organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was then concentrated at reduced pressure. The resulting residue was separated and purified by column layer chromatography (silica gel, chloroform/methanol = 100/1 to 100/3), giving the titled product (37.2 mg).

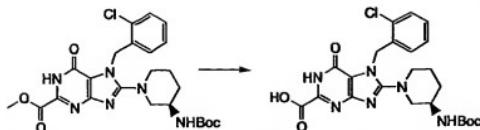
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42-7.37 (m, 3H), 7.26-7.16 (m, 5H), 6.79 (d, J=6.7Hz, 1H), 5.53-5.48 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.84-4.79 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 3H), 1.74-1.50 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).

MS (ESI+) 609 (M<sup>+</sup>+1, 70%) .

#### Reference Example 43

[8-((3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl)-7-(2-chlorobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-2-carboxylic acid

286

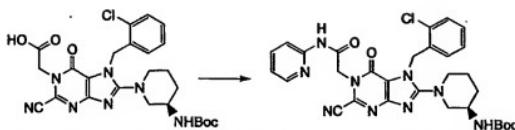


A 1N sodium hydroxide aqueous solution (0.379 mL) was gradually added in the form of drops to a tetrahydrofuran (4 mL) and methanol (6 mL) solution of methyl 8-{(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-7-(2-chlorobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-2-carboxylate (98 mg), and the contents were stirred over night at 25°C. The reaction solvent was distilled off at reduced pressure, 10% citric acid aqueous solution (50 mL) was then added, and the solution was extracted twice with chloroform (50 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was then concentrated at reduced pressure, giving the titled product (98 mg).

MS (ESI+) 503 (M<sup>+</sup>1, 28%) .

#### Reference Example 44

Tert-butyl((3R)-1-{7-(2-chlorobenzyl)-2-amino-6-oxo-1-[2-oxo-2-(pyridine-2-ylamino)ethyl]-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl}piperidine-3-yl) carbamate



2-aminopyridine (16.6 mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (33.8 mg), 1-hydroxybenzotriazole (23.8 mg), and triethylamine (0.0244 mL) were added to an N,N-dimethyl formamide solution (1.0 mL) of [8-{(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-7-(2-chlorobenzyl)-2-cyano-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-1-yl]acetic acid (47.8 mg), and the reaction solution was stirred over night. Water and sodium bicarbonate were added to the reaction solution, the solution was rendered alkaline, and it was extracted twice with chloroform. The pooled organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was then concentrated at reduced pressure. The resulting residue was separated and purified by column layer chromatography (silica gel, chloroform/ethyl acetate = 1/2), giving the

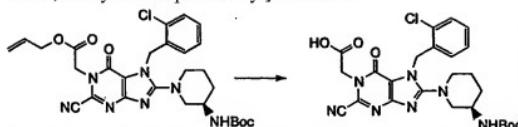
titled product (4.9 mg).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.98 (br, 1H), 8.26 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.73–7.68 (m, 2H), 7.38 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.24–7.19 (m, 2H), 7.10–7.05 (m, 1H), 6.78 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.62–5.57 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.78–4.73 (m, 1H), 3.80–3.75 (m, 1H), 3.57–3.52 (m, 1H), 3.28–3.23 (m, 1H), 3.12–3.07 (m, 2H), 2.04–1.50 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

MS (ESI+) 618 (M<sup>+</sup>+1, 37%) .

#### Reference Example 45

[8-((3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl)-7-(2-chlorobenzyl)-2-cyano-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-2-yl]acetic acid



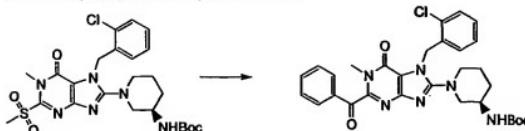
Tetrakis triphenylphosphinopalladium (18 mg) and morpholine (0.0532 mL) were added at 0°C to a tetrahydrofuran solution (1.4 mL) of allyl [8-((3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl)-7-(2-chlorobenzyl)-2-cyano-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-1-yl]acetate (166 mg), and the reaction solution was stirred for 1 hour at 0°C. Water and citric acid were added to the reaction solution, rendering the solution weakly acidic, and it was extracted twice with chloroform. The pooled organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was then concentrated at reduced pressure. The resulting residue was separated and purified by column layer chromatography (silica gel, chloroform/methanol = 100/1 to 100/3), giving the titled product (145 mg).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.44–7.39 (m, 1H), 7.25–7.20 (m, 2H), 6.81–6.76 (m, 1H), 5.59–5.54 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.78–4.73 (m, 1H), 3.78–3.73 (m, 1H), 3.42–3.37 (m, 1H), 3.04–2.97 (m, 3H), 1.81–1.56 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

MS (ESI+) 542 (M<sup>+</sup>+1, 53%) .

## Reference Example 46

Tert-butyl{(3R)-1-[2-benzoyl-7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate

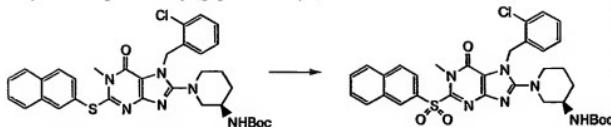


60% sodium hydride dispersion (64 mg) was added to an N,N-dimethyl formamide solution (15 mL) of mandelonitrile (286 mg), and the contents were stirred for 1 hour at 80°C. The reaction solution was cooled to 25°C, an N,N-dimethyl formamide solution (5 mL) of tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-2-(methylsulfonyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate (220 mg) was added in the form of drops, and the ingredients were stirred for 2 hours at 80°C. Saturated sodium bicarbonate aqueous solution (50 mL) was added to the reaction solution, which was extracted 3 times with chloroform (30 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was concentrated at reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 10/1 to 1/1), giving the titled product (33 mg).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.03–8.00 (m, 2H), 7.71–7.42 (m, 4H), 7.26–7.23 (m, 2H), 6.86–6.84 (m, 1H), 5.65–5.55 (m, 2H), 5.14–5.12 (m, 1H), 3.69–3.67 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.46–3.39 (m, 1H), 3.17–3.05 (m, 3H), 1.83–1.42 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).  
MS (ESI+) 577 (M<sup>+</sup>+1, 35%).

## Reference Example 47

Tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-2-(naphthylsulfonyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate



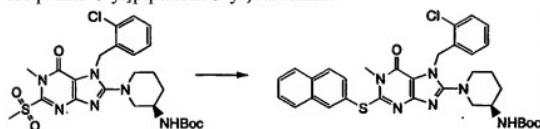
An aqueous solution (1 mL) of sodium tungstate (114 mg) was added while cooled on

ice to a methanol solution (2 mL) and an acetic acid solution (10 mL) of tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate (170 mg), a 30% hydrogen peroxide aqueous solution (0.399 mL) was then gradually added in the form of drops, after 30 minutes the temperature was increased to 25°C, and the ingredients were stirred for 6 hours. The reaction solution was distilled off at reduced pressure, and toluene (30 mL) was added before distillation at reduced pressure (repeated 3 times). Saturated sodium bicarbonate aqueous solution (30 mL) was added, followed by extraction twice with chloroform (30 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was concentrated at reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 5/1 to 1/1), giving the titled product (37 mg).

**MS (ESI+)** 663 ( $M^++1$ , 24%) .

#### Reference Example 48

Tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-2-(2-naphthylthio)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate

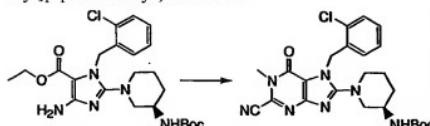


60% sodium hydride dispersion (80 mg) was added to a tetrahydrofuran solution (20 mL) of 2-naphthyl thiol (400 mg), and the ingredients were stirred for 1 hour at 25°C. A tetrahydrofuran solution (10 mL) of tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-2-(methylsulfonyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate (275 mg) was added in the form of drops to the reaction solution, and the ingredients were stirred for 3 hours at 25°C. A 10% potassium carbonate aqueous solution (50 mL) was added to the reaction solution, and the tetrahydrofuran was distilled off at reduced pressure before extraction 3 times with chloroform (30 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was concentrated at reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, chloroform/methanol = 100/1 to 20/1), giving the titled product (265 mg).

**MS (ESI+)** 631 ( $M^++1$ , 77%) .

## Reference Example 49

Tert-butyl[(3R)-1-[7-(2-chlorobenzyl)-2-cyano-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate



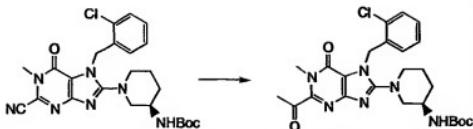
A dichloromethane solution (10 mL) of ethyl 4-amino-2-[(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)aminol]piperidin-1-yl]-1-(2-chlorobenzyl)-1H-imidazole-5-carboxylate (304 mg) was added to a dichloromethane solution (10 mL) of 4,5-dichloro-1,2,3-dithiazolium chloride (663 mg), a dichloromethane solution (2 mL) of pyridine (0.512 mL) was added in the form of drops, and the ingredients were stirred for 6 hours at 25°C. Tetrahydrofuran (20 mL) was added to the reaction solution, followed by filtration with celite and concentration of the filtrate at reduced pressure. A tetrahydrofuran solution (20 mL) of the reaction mixture was cooled to 0°C, 2N methylamine/tetrahydrofuran solution (15 mL) was gradually added in the form of drops, the temperature was gradually increased to 25°C, and the contents were stirred over night. The tetrahydrofuran was distilled off at reduced pressure, 10% potassium carbonate aqueous solution (50 mL) was then added to the reaction solution, and the solution was extracted 3 times with chloroform (40 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was concentrated at reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 10/1 to 1/1), giving the titled product (199 mg).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.72 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.64 (d, J=17.4Hz, 1H), 5.55 (d, J=17.4Hz, 1H), 4.70-4.68 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 2H), 1.80-1.48 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

MS (ESI+) 498 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## Reference Example 50

Tert-butyl[(3R)-1-[2-acetyl-7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate



A tetrahydrofuran solution (5 mL) of methyl magnesium bromide/3M tetrahydrofuran solution (0.088 mL) was cooled to -78°C, copper bromide (6 mg), tert-butyl dimethylsilyl chloride (29 mg), and tetrahydrofuran solution (10 mL) of tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-chlorobenzyl)-2-cyano-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate (44 g) were added, the ingredients were stirred for 1 hour, and the temperature was gradually increased to 25°C over a period of 3 hours and the contents were stirred. The reaction solution was cooled to 0°C, methyl magnesium bromide/3M tetrahydrofuran solution (0.750 mL) was added in the form of drops, the ingredients were stirred for 30 minutes, the temperature was then increased to 25°C, and the ingredients were stirred for 5 hours. Saturated ammonium chloride aqueous solution (50 mL) was added to the reaction solution, and the tetrahydrofuran was distilled off at reduced pressure before extraction with ethyl acetate (100 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was concentrated at reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 1/1), giving the titled product (12 mg).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.43–7.40 (m, 1H), 7.24–7.16 (m, 2H), 6.75 (d, J=7.1 Hz, 1H), 5.68 (d, J=16.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J=16.8 Hz, 1H), 4.71–4.69 (m, 1H), 3.78–3.76 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.52–3.47 (m, 1H), 3.15–3.00 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.79–1.48 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).  
MS (ESI+) 515 (M<sup>+</sup>+1, 17%) .

#### Reference Example 51

Tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-2-(methylthio)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate



Methyl isothiocyanate (1.11 g) was added to a pyridine solution (30 mL) of ethyl 4-

amino-2-[(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl]-1-(2-chlorobenzyl)-1H-imidazole-5-carboxylate (36.4 mg) in a nitrogen atmosphere, and the ingredients were heated and stirred for 6 hours at 125°C. The reaction solution was cooled to 25°C, potassium carbonate (2.10 g) was added, the temperature was again increased to 125°C, and the ingredients were heated and stirred for 6 hours. The reaction solution was cooled to 25°C and filtered, and toluene (30 mL) was added to the filtrate before concentration at reduced pressure (repeated 4 times). Potassium carbonate (2.10 g) was added to a tetrahydrofuran solution (30 mL) of the reaction solution, it was cooled to 0°C, methyl iodide (0.948 mL) was added in the form of drops, the temperature was then increased to 25°C, and the ingredients were stirred for 4 hours. Toluene (50 mL) was added to the reaction solution before concentration at reduced pressure (repeated 4 times). Water (100 mL) was added to the reaction mixture, and it was extracted 3 times with chloroform (100 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was concentrated at reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 5/1 to 1/1), giving the titled product (4.20 mg).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.41–7.38 (m, 1H), 7.23–7.14 (m, 2H), 6.75 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.60 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.50 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.78–4.76 (m, 1H), 3.77–3.75 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.47–3.41 (m, 1H), 3.06–3.00 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.72–1.44 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).  
MS (ESI+) 519 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

#### Reference Example 128

Tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-methylbenzyl)-1-methyl-2-(methylthio)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate



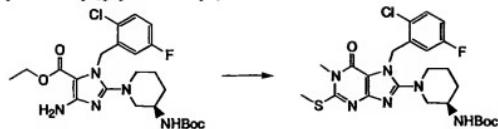
The compound of Reference Example 128 was synthesized in the same manner as in Reference Example 51.

MS (ESI+) 499 (M<sup>+</sup>+1, 86%) .

#### Reference Example 129

Tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-chloro-5-fluorobenzyl)-1-methyl-2-(methylthio)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-

## purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate



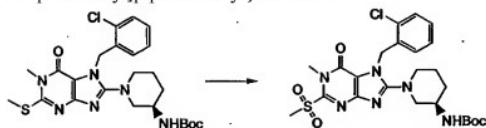
The compound of Reference Example 129 was synthesized in the same manner as in Reference Example 51.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.35 (dd, J=5.0, 8.8Hz, 1H), 6.92 (dt, J=3.0, 8.4Hz, 1H), 6.50–6.47 (m, 1H), 5.54–5.43 (m, 2H), 4.78–4.76 (m, 1H), 3.79–3.71 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.45 (dd, J=3.3, 12.2Hz, 1H), 3.15–3.14 (m, 1H), 3.03–2.95 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.83–1.57 (m, 3H), 1.55–1.53 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

MS (ESI+) 537 (M<sup>+</sup>+1, 88%) .

## Reference Example 52

Tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-2-(methylsulfonyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate



The compound of Reference Example 52 was synthesized in the same manner as in Reference Example 47.

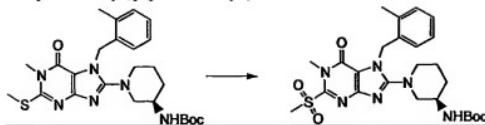
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.44–7.41 (m, 1H), 7.26–7.18 (m, 2H), 6.75 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.66 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.55 (d, J=17.0Hz, 1H), 4.69–4.67 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77–3.75 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.50–3.48 (m, 1H), 3.18–3.16 (m, 1H), 3.07–2.97 (m, 2H), 1.84–1.66 (m, 3H), 1.52–1.48 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 551 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## Reference Example 130

Tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-methylbenzyl)-1-methyl-2-(methylsulfonyl)-6-oxo-6,7-dihydro-

## 1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate

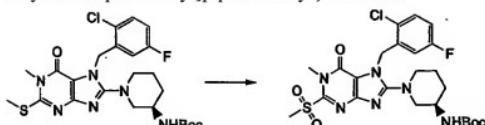


The compound of Reference Example 130 was synthesized in the same manner as in Reference Example 47.

**MS (ESI<sup>+</sup>) 531 (M<sup>+</sup>+1, 66%) .**

## Reference Example 131

Tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-chloro-5-fluorobenzyl)-1-methyl-2-(methylsulfonyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate



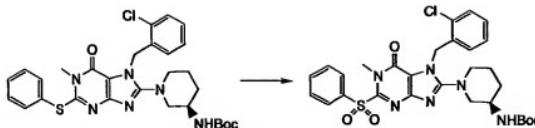
The compound of Reference Example 131 was synthesized in the same manner as in Reference Example 47.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.38 (dd, J=5.0, 8.8Hz, 1H), 6.96 (dt, J=3.6, 6.6Hz, 1H), 6.49–6.47 (m, 1H), 5.60–5.48 (m, 2H), 4.69–4.67 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79–3.74 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.54–3.52 (m, 1H), 3.25–3.20 (m, 1H), 3.07–2.93 (m, 2H), 1.88–1.85 (m, 1H), 1.76–1.74 (m, 2H), 1.57–1.54 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

**MS (ESI<sup>+</sup>) 569 (M<sup>+</sup>+1, 37%) .**

## Reference Example 53

Tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-6-oxo-2-(phenylsulfonyl)-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate

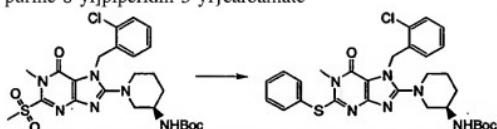


The compound of Reference Example 53 was synthesized in the same manner as in Reference Example 47.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.06–8.03 (m, 2H), 7.77–7.72 (m, 1H), 7.65–7.59 (m, 2H), 7.41 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.24–7.16 (m, 2H), 6.68 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.64 (d, J=16.8 Hz, 1H), 5.53 (d, J=16.8 Hz, 1H), 4.67–4.65 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.71–3.69 (m, 1H), 3.41–3.38 (m, 1H), 3.02–2.94 (m, 3H), 1.76–1.43 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).

#### Reference Example 54

Tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-6-oxo-2-(phenylthio)-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate



60% sodium hydride dispersion (80 mg) was added to a tetrahydrofuran solution (20 mL) of thiophenol (275 mg), and the contents were stirred for 1 hour at 25°C. A tetrahydrofuran solution (10 mL) of tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-2-(methylsulfonyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate (3.85 g) was added in the form of drops to the reaction solution, and the solution was stirred for 3 hours at 25°C. 10% potassium carbonate aqueous solution (50 mL) was added to the reaction solution, and the tetrahydrofuran was distilled off at reduced pressure before extraction 3 times with chloroform (30 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was concentrated at reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, chloroform/methanol = 100/1 to 20/1), giving the titled product (262 mg).

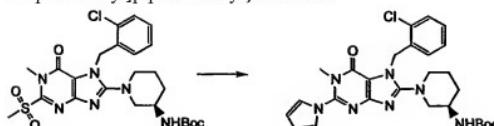
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.64–7.64 (m, 2H), 7.46–7.38 (m, 4H), 7.23–7.12 (m, 2H), 6.69 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.59 (d, J=17.1 Hz, 1H), 5.49 (d, J=17.

1Hz, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.01-2.97 (m, 3H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

MS (ESI+) 581 (M<sup>+</sup>+1, 28%) .

#### Reference Example 55

Tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-6-oxo-2-(1H-pyrrol-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate



60% sodium hydride dispersion (32 mg) was added to a tetrahydrofuran solution (5 mL) of pyrrole (67 mg), and the contents were stirred for 1 hour at 60°C. The reaction solution was cooled to 25°C, a tetrahydrofuran solution (2 mL) of tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-2-(methylsulfonyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate (110 mg) was added in the form of drops to the reaction solution, and the solution was stirred for 4 hours at 25°C. Saturated ammonium chloride aqueous solution (50 mL) was added to the reaction solution, and the tetrahydrofuran was distilled off at reduced pressure before extraction 3 times with chloroform (50 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was concentrated at reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 5/1 to 1/2), giving the titled product (89 mg).

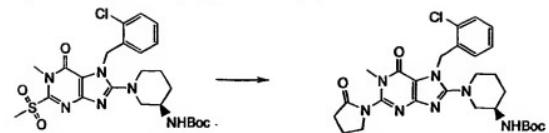
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.43-7.40 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.09 (t, J=2.2Hz, 2H), 6.82 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.35 (d, J=2.2Hz, 2H), 5.64 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.54 (d, J=17.0Hz, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.15-3.02 (m, 3H), 1.77-1.42 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

MS (ESI+) 538 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

#### Reference Example 56

Tert-butyl{(3R)-1-[7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-6-oxo-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-6,7-

## dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl} carbamate

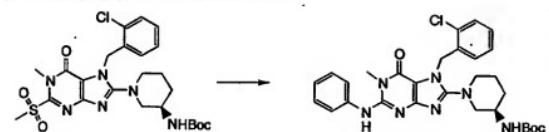


The compound of Reference Example 56 was synthesized in the same manner as in Reference Example 55.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42–7.39 (m, 1H), 7.23–7.17 (m, 2H), 6.81–6.78 (m, 1H), 5.63 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.52 (d, J=17.0Hz, 1H), 4.75–4.73 (m, 1H), 3.78–3.76 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.46–3.42 (m, 1H), 3.08–3.00 (m, 3H), 2.61–2.56 (m, 2H), 2.30–2.17 (m, 2H), 1.75–1.42 (m, 6H), 1.41 (s, 9H). MS (ESI+) 556 (M<sup>+</sup>+1, 19%).

## Reference Example 132

## Tert-butyl[(3R)-1-[7-(2-chlorobenzyl)-2-phenylamino-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-8-yl]piperidin-3-yl} carbamate

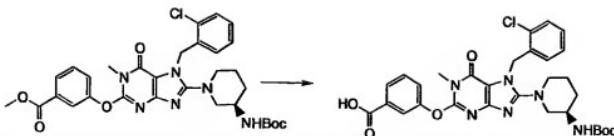


The compound of Reference Example 132 was synthesized in the same manner as in Reference Example 55.

MS (ESI+) 564 (M<sup>+</sup>+1, 73%).

## Reference Example 58

## 3-{[8-{(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-2-yl]oxy}benzoic acid

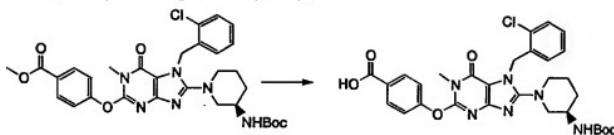


The compound of Reference Example 58 was synthesized in the same manner as in Reference Example 43.

**MS (ESI $^+$ ) 609 (M $^+ + 1$ , 56%) .**

#### Reference Example 133

4-[(8-((3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl)-7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-2-yl)oxy]benzoic acid

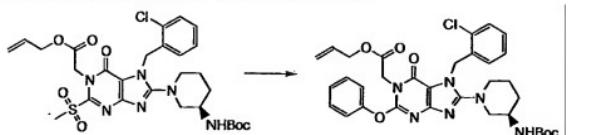


The compound of Reference Example 133 was synthesized in the same manner as in Reference Example 43.

**MS (ESI $^+$ ) 609 (M $^+ + 1$ , 75%) .**

#### Reference Example 67

Allyl [8-((3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl)-7-(2-chlorobenzyl)-6-oxo-2-phenoxy-6,7-dihydro-1H-purine-1-yl]acetate



The compound of Reference Example 67 was synthesized in the same manner as in Reference Example 31.

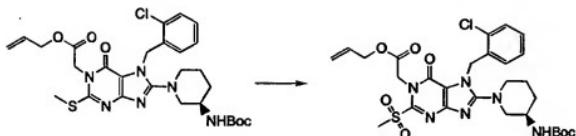
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.41–7.37 (m, 3H), 7.26–7.17 (m, 5H), 6.78 (d, J=7.0, 1H), 5.88–5.85 (m, 1H), 5.55–5.46 (m, 2H), 5.33–5.21 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.79–4.59 (m, 1H), 4.68–4.11 (m, 2H), 3.76–3.68 (m, 1H), 3.37

(dd,  $J=3.2, 12.5$  Hz, 1H), 3.05–2.96 (m, 3H), 1.75–1.50 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

MS (ESI+) 649 ( $M^+ + 1$ , 30%) .

#### Reference Example 68

Allyl [8-{(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-7-(2-chlorobenzyl)-2-(methylsulfonyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-1-yl]acetate



The compound of Reference Example 68 was synthesized in the same manner as in Reference Example 47.

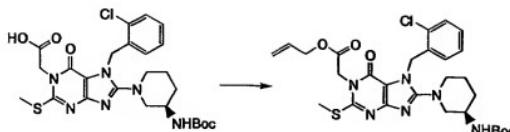
Oxone (4.65 g, Aldrich) was added to a methanol-water suspension (25 mL) of 2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-(2-chloro-5-fluorobenzyl)-5-methyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-one (380 mg), and the mixture was vigorously stirred over night at room temperature. Saturated sodium bicarbonate aqueous solution was added to the reaction solution, rendering it neutral, water was added to the residue obtained by concentration at reduced pressure, and it was extracted 3 times with chloroform. The pooled organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered, and the filtrate was concentrated at reduced pressure. The resulting crude product (440 mg) was used as such in subsequent reaction.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.40 (dd,  $J=7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.27–7.22 (m, 2H), 6.81–6.76 (m, 1H), 5.93–5.88 (m, 1H), 5.65–5.60 (m, 1H), 5.31 (dd,  $J=1.4, 17.2$  Hz, 2H), 5.28–5.23 (m, 2H), 4.73–4.67 (m, 1H), 4.70–4.65 (m, 2H), 3.81–3.76 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.19–3.14 (m, 1H), 3.08–3.03 (m, 2H), 1.74–1.69 (m, 1H), 1.61–1.51 (m, 3H), 1.40 (s, 9H).

MS (ESI+) 635 ( $M^+ + 1$ , 36%) .

#### Reference Example 69

2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-(2-chloro-5-fluorobenzyl)-5-methyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazine-4(5H)-one

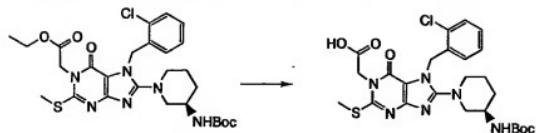


Potassium carbonate (828 mg) and 3-bromopropene (0.312 mL) were added to an N,N-dimethyl formamide-chloroform suspension (5 mL + 5 mL) of [8-(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl]-7-(2-chlorobenzyl)-2-(methylthio)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-1-yl]acetic acid (563 mg), and the reaction solution was stirred for 4 hours at room temperature. Water was added to the reaction solution, the solution was rendered alkaline, and it was extracted twice with chloroform. The pooled organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was concentrated at reduced pressure. The resulting residue was separated and purified by column chromatography (silica gel, chloroform/ethyl acetate = 20/1 to 4/1), giving the titled product (490 mg).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.39 (dd, J=1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.23–7.18 (m, 2H), 6.81–6.76 (m, 1H), 5.93–5.88 (m, 1H), 5.56–5.51 (m, 2H), 5.30 (dd, J=1.4, 17.2 Hz, 1H), 5.23 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.80–4.75 (m, 1H), 4.69–4.64 (m, 2H), 3.82–3.77 (m, 1H), 3.49–3.44 (m, 1H), 3.10–3.05 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.83–1.78 (m, 1H), 1.61–1.51 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).  
MS (ESI+) 603 (M<sup>+</sup>+1, 99%).

#### Reference Example 70

[8-(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl]-7-(2-chlorobenzyl)-2-(methylthio)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-1-yl]acetic acid



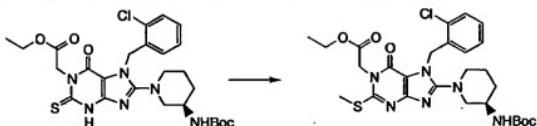
Lithium hydroxide aqueous solution (1 N, 11 mL) was added to a tetrahydrofuran-ethanol mixture (11 mL + 5.0 mL) of ethyl [8-(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl]-7-(2-chlorobenzyl)-2-(methylthio)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-1-yl]acetate (650 mg), and the reaction solution was heated and

stirred for 10 minutes at 60°C. The reaction solution was allowed to cool to room temperature and concentrated at reduced pressure, water and citric acid were added to the resulting residue, rendering the solution weakly acidic, and it was extracted twice with chloroform. The pooled organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was concentrated at reduced pressure. The resulting crude product (740 mg) was used as such in subsequent reaction.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.37 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.22–7.17 (m, 2H), 6.77 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.57–5.52 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.85–4.80 (m, 1H), 3.79–3.74 (m, 1H), 3.49–3.42 (m, 1H), 3.11–3.06 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.81–1.76 (m, 1H), 1.75–1.48 (m, 3H), 1.41 (s, 9H).  
MS (ESI+) 563 (M<sup>+</sup>+1, 90%).

#### Reference Example 71

Ethyl [8-{(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-7-(2-chlorobenzyl)-2-(methylthio)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-1-yl]acetate



Potassium carbonate (489 mg) and methyl iodide (0.110 mL) were added to an acetonitrile solution (27 mL) of ethyl [8-{(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-7-(2-chlorobenzyl)-6-oxo-2-thioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-1-yl]acetate (1.07 g), and the solution was stirred for 2 hours at room temperature. The reaction solution was concentrated at reduced pressure, water was added to the residue, and it was extracted twice with chloroform. The pooled organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was concentrated at reduced pressure. The resulting residue was separated and purified by column chromatography (silica gel, chloroform/ethyl acetate = 10/1 to 5/1), giving the titled product (0.690 g).

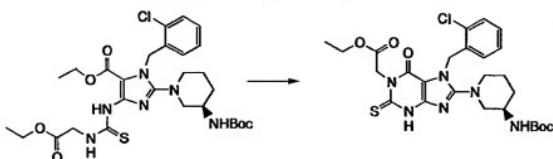
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.44–7.39 (m, 1H), 7.21–7.16 (m, 2H), 6.81–6.76 (m, 1H), 5.58–5.53 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.82–4.77 (m, 1H), 4.26–4.21 (m, 2H), 3.82–3.77 (m, 1H), 3.48–3.43 (m, 1H), 3.12–3.07 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.82–1.77 (m, 1H), 1.67–1.51 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.30–1.25 (m, 3

H).

MS (ESI<sup>+</sup>) 591 (M<sup>+</sup>+1, 84%) .

## Reference Example 72

Ethyl [8-[(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl]-7-(2-chlorobenzyl)-6-oxo-2-thioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-1-yl]acetate



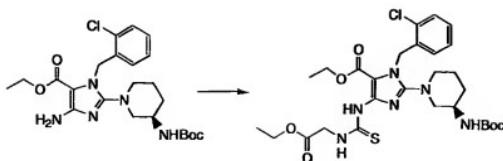
Sodium (625 mg) was added to ethanol (120 mL), and 2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-(2-chloro-5-fluorobenzyl)-5-methyl-6,7-dihdropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-one (15.4 g) was added to the resulting sodium ethoxide solution at room temperature. The reaction solution was stirred for 30 minutes at room temperature, and saturated ammonium chloride aqueous solution (5 mL) was added. Water and citric acid were added to the reaction solution, rendering the solution weakly acidic, and it was extracted twice with ethyl acetate. The pooled organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was concentrated at reduced pressure, giving the titled crude product (15.4 g).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.45–7.40 (m, 1H), 7.28–7.23 (m, 2H), 6.97–6.92 (m, 1H), 5.52–5.47 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.68–4.63 (m, 1H), 4.20 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.81–3.76 (m, 1H), 3.72–3.67 (m, 1H), 3.30–3.25 (m, 3H), 1.88–1.83 (m, 1H), 1.66–1.61 (m, 2H), 1.53–1.48 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) 577 (M<sup>+</sup>+1, 54%) .

## Reference Example 73

2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-(2-chloro-5-fluorobenzyl)-5-methyl-6,7-dihdropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-one

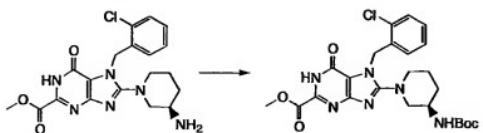


Ethyl isothiocyanatoacetate (10.0 g) was added at room temperature to an ethanol solution (62 mL) of ethyl 4-amino-2-[(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl]-1-(2-chlorobenzyl)-1H-imidazole-5-carboxylate (14.8 g), and the ingredients were heated and stirred for 3 hours. The reaction solution was cooled to room temperature and concentrated at reduced pressure. The resulting residue was separated and purified by column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 5/1 to 1/1), giving the titled product (15.4 g).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.9 (s, 1H), 9.50 (brs, 1H), 7.44–7.39 (m, 1H), 7.25–7.20 (m, 2H), 6.72–6.67 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.65–4.55 (m, 3H), 4.25 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.20–4.15 (m, 2H), 3.90–3.85 (m, 1H), 3.11–2.91 (m, 3H), 1.94–1.89 (m, 1H), 1.61–1.48 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.31 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.20–1.15 (m, 3H).  
MS (ESI+) 623 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

#### Reference Example 74

Methyl 8-[(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl]-7-(2-chlorobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-2-carboxylate



Water (5 mL) and saturated sodium bicarbonate aqueous solution (5 mL) were added to a tetrahydrofuran (10 mL) solution of methyl 8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(2-chlorobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-2-carboxylate (367 mg) (367 mg) [sic], di-tert-butyl dicarbonate (192 mg) was added, and the ingredients were stirred for 4 hours at 25°C. The reaction solution was concentrated at reduced pressure, ethyl acetate (150 mL)

was added, and the solution was washed with water and saturated sodium chloride aqueous solution. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was concentrated at reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, chloroform/methanol = 100/1 to 30/1), giving the titled product (102 mg).

**MS (ESI<sup>+</sup>) 517 (M<sup>+</sup>+1, 19%) .**

#### Reference Example 75

Allyl [8-{(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-7-(2-chlorobenzyl)-2-cyano-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-1-yl]acetate



Sodium cyanide (36.3 mg) was added to an N,N-dimethyl formamide (3.6 mL) solution of allyl [8-{(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-7-(2-chlorobenzyl)-2-(methylsulfonyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-1-yl]acetate (505 mg) at 0°C. The reaction solution was stirred for 2 hours at room temperature, water and sodium bicarbonate aqueous solution were added, rendering the solution alkaline, and it was extracted twice with chloroform. The pooled organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered, and the filtrate was concentrated at reduced pressure. The resulting residue was separated and purified by column chromatography (silica gel, chloroform/ethyl acetate = 1/0 to 10/1), giving the titled product (245 mg).

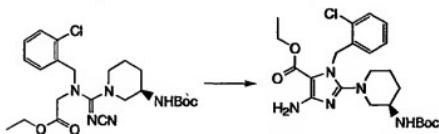
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.44–7.39 (m, 1H), 7.25–7.20 (m, 2H), 6.80–6.75 (m, 1H), 5.94–5.89 (m, 1H), 5.63–5.58 (m, 2H), 5.36–5.31 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.75–4.70 (m, 3H), 3.80–3.75 (m, 1H), 3.57–3.52 (m, 1H), 3.30–3.25 (m, 1H), 3.10–3.05 (m, 2H), 1.89–1.84 (m, 1H), 1.71–1.56 (m, 3H), 1.41 (s, 9H).**

**MS (ESI<sup>+</sup>) 582 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .**

#### Reference Example 76

Ethyl 4-amino-2-{(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-1-(2-

## chlorobenzyl)-1H-imidazole-5-carboxylate



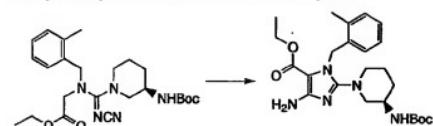
Sodium hydride (60%, 2.01 g) was added to tetrahydrofuran (233 mL) at room temperature, and the mixture was stirred for 30 minutes. A tetrahydrofuran solution (100 mL) of ethyl N-[{(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}(cyanomethyl)]-N-(2-chlorobenzyl)glycinate (16.0 g) was added at 0°C to the reaction solution, and the mixture was stirred for 2 hours at room temperature. The reaction solution was cooled to 0°C, water (1.8 mL) was carefully added, and saturated ammonium chloride aqueous solution (10 mL) was then added. The reaction solution was concentrated at reduced pressure, water and potassium carbonate were added to the residue, rendering the solution alkaline, and it was extracted twice with ethyl acetate. The pooled organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered, and the filtrate was concentrated at reduced pressure, giving the titled crude product (16.7 g).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.39 (dd, J=1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.23–7.18 (m, 2H), 6.81–6.76 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.23–5.03 (m, 1H), 4.12 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.82–3.77 (m, 1H), 3.38–3.33 (m, 1H), 3.05–3.00 (m, 3H), 1.80–1.75 (m, 2H), 1.62–1.57 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.02 (t, J=7.1 Hz, 3H).

MS (ESI+) 478 (M<sup>+</sup>+1, 100%)

## Reference Example 134

Ethyl 4-amino-2-[(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl]-1-(2-methylbenzyl)-1H-imidazole-5-carboxylate



The compound of Reference Example 134 was synthesized in the same manner as in Reference Example 76.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.15–7.05 (m, 3H), 6.63 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.17–5.10 (m, 2H), 4.98–4.96 (m, 3H), 4.08–4.06 (m, 2H), 3.76–3.73 (m, 1H), 3.2

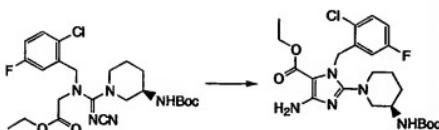
306

9-3.25 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.85-1.49 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.07-1.01 (m, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) 458 (M<sup>+</sup>+1, 100%)

#### Reference Example 135

Ethyl 4-amino-2-[(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl]-1-(2-methylbenzyl)-1H-imidazole-5-carboxylate



The compound of Reference Example 135 was synthesized in the same manner as in Reference Example 76.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.33 (dd, J=5.0, 8.7Hz, 1H), 6.90 (dt, J=3.0, 8.4Hz, 1H), 6.54-6.52 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.02-4.96 (m, 3H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.28 (dd, J=3.2, 12.1Hz, 1H), 2.96-2.82 (m, 3H), 1.79-1.51 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.10-1.08 (m, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) 496 (M<sup>+</sup>+1, 100%)

#### Reference Example 77

Ethyl N-[(Z)-{(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}(cyanoimino)methyl]-N-(2-chlorobenzyl)glycinate



2-chlorobenzyl bromide (18.3 g) and potassium carbonate (24.6 g) were added to an acetonitrile solution (113 mL) of ethyl N-[(E)-{(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}(cyanoimino)methyl] glycinate (21.0 g), and the ingredients were stirred for 2 hours at 70°C. After cooling, the reaction solution was filtered and concentrated at reduced pressure. The resulting residue was separated and purified by column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 2/1 to 2/3), giving

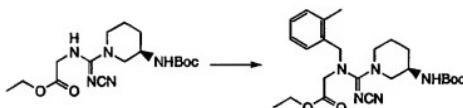
the titled product (16.3 g).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.45–7.40 (m, 1H), 7.34–7.29 (m, 3H), 4.63–4.58 (m, 2H), 4.22 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.03–3.98 (m, 2H), 3.76–3.71 (m, 2H), 3.54–3.25 (m, 4H), 1.95–1.90 (m, 2H), 1.71–1.59 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.29 (t, J=7.1 Hz, 3H).

MS (ESI+) 478 (M<sup>+</sup>+1, 82%)

#### Reference Example 136

Ethyl N-[(Z)-{(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}(cyanoimino)methyl]-N-(2-methylbenzyl)glycinate



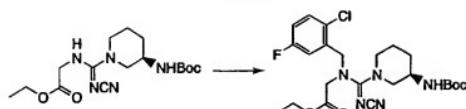
The compound of Reference Example 136 was synthesized in the same manner as in Reference Example 77.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.24–7.18 (m, 3H), 7.13–7.11 (m, 1H), 4.89–4.80 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.19 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.02–3.88 (m, 2H), 3.76–3.57 (m, 3H), 3.42–3.40 (m, 1H), 3.25–3.20 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.95–1.87 (m, 2H), 1.71–1.61 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.27 (t, J=7.1 Hz, 3H).

MS (ESI+) 458 (M<sup>+</sup>+1, 37%)

#### Reference Example 137

Ethyl N-[(Z)-{(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}(cyanoimino)methyl]-N-(2-chloro-5-fluorobenzyl)glycinate



The compound of Reference Example 137 was synthesized in the same manner as in Reference Example 77.

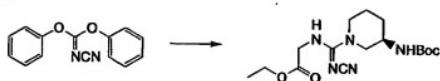
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.36 (dd, J=5.0, 8.8 Hz, 1H), 7.08–7.06 (m, 1H),

7.03–6.98 (m, 1H), 4.79–4.74 (m, 1H), 4.62–4.52 (m, 2H), 4.23 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.03–3.89 (m, 2H), 3.74–3.59 (m, 3H), 3.42–3.38 (m, 1H), 3.20–3.16 (m, 1H), 1.95–1.71 (m, 2H), 1.70–1.69 (m, 1H), 1.59–1.56 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.29 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

MS (ESI $+$ ) 496 ( $M^++1$ , 48%)

#### Reference Example 78

Ethyl N-[{(E)-{(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}(cyanoimino)methyl}glycinate



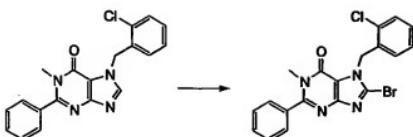
(R)-tert-3-butylpiperidin-3-yl carbamate (73.0 g) was added to a 2-propanol suspension (1.46 L) of diphenyl cyanoimide carbonate (86.8 g), and the reaction solution was stirred for 30 minutes at room temperature. The reaction solution was heated to 50°C, glycine ethyl ester hydrochloride (254 g) and triethylamine (254 mL) were added, and the reaction solution was again heated and stirred for 6 hours at 80°C. The solution was allowed to cool to room temperature, and the precipitate was filtered off and washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated at reduced pressure, and water and potassium carbonate were added to the residue, giving an alkaline solution which was extracted twice with chloroform. The pooled organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was concentrated at reduced pressure. The resulting residue was separated and purified by column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 1/1 to 0/1), giving the titled product (133 g) in amorphous form.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 5.61 (br, 1H), 4.66 (br, 1H), 4.24 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.25–4.20 (m, 1H), 3.78–3.37 (m, 5H), 1.98–1.93 (m, 1H), 1.85–1.80 (m, 1H), 1.71–1.66 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.30 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

MS (ESI $+$ ) 354 ( $M^++1$ , 20%)

#### Reference Example 79

8-bromo-7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-2-phenyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one



A dimethyl formamide solution (20 mL) of 8-bromo-7-(2-chlorobenzyl)-2-phenyl-1,7-dihydro-6H-purine-6-one (1.00 g) was added to a dimethyl formamide solution (2.4 mL) of sodium hydride (106 mg), and the reaction solution was stirred for 1 hour at room temperature. Methyl iodide (0.180 mL) was added to the reaction solution and stirred over night. Dilute hydrochloric acid was added to the reaction solution, giving an acidic solution, which was extracted twice with chloroform. The pooled organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was concentrated at reduced pressure. The resulting residue was separated and purified by column chromatography (silica gel, chloroform/methanol = 100/1 to 50/1), giving the titled product (1.03 g).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.13–8.08 (m, 2H), 7.65–7.51 (m, 4H), 7.41–7.36 (m, 1H), 7.34–7.29 (m, 1H), 6.66–6.61 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.31 (s, 3H).

MS (ESI+) 431 (M<sup>+</sup>+1, 100%)

#### Reference Example 138

##### 3-difluoromethoxyaniline

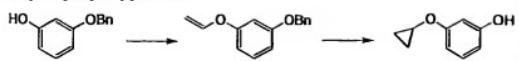


An aqueous solution (20 mL) of sodium sulfite (2.34 g) was added in the form of drops at 0°C to a 15% sulfuric acid aqueous solution of 3-difluoromethoxyaniline (4.90 g), and the contents were stirred for 30 minutes. The product was allowed to return to room temperature and was then heated to 70°C and stirred for 2 hours. The reaction solution was cooled to room temperature, water (100 mL) was added, and the solution was extracted with ethyl acetate (100 mL). The organic layer was washed with saturated sodium chloride aqueous solution and dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated at reduced pressure. The resulting residue was separated and purified by column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 50/1 to 5/1), giving the titled product (2.13 g).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.21 (t, J=8.2Hz, 1H), 6.70–6.62 (m, 3H), 6.49 (t, J<sub>HF</sub>=72.5Hz, 1H), 5.40 (br, 1H).

## Reference Example 139

## 3-cyclopropoxyphenol



Cesium carbonate (2.34 g) and 2-chloroethyl-p-toluenesulfonate (9.39 g) were added to a tetrahydrofuran solution (40 mL) of 3-benzyloxyphenol (4.00 g) in a nitrogen atmosphere, and the contents were heated and stirred for 30 hours at 65°C. The reaction solution was cooled to room temperature, the solids were filtered off, and the filtrate was concentrated at reduced pressure. Tert-butoxypotassium (6.73 g) was added to a toluene solution (50 mL) of the crude product, and the mixture was stirred for 1 hour at 110°C. The reaction solution was cooled to room temperature, water (300 mL) was added, and the solution was extracted with ethyl acetate (300 mL). The organic layer was washed with saturated sodium chloride aqueous solution and dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated at reduced pressure. The resulting residue was separated and purified by column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 100/1 to 20/1), giving a vinyl ether intermediate (3.44 g).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.44–7.18 (m, 6H), 6.72–6.59 (m, 4H), 5.04 (s, 2H), 4.77 (dd, J=1.6, 13.7 Hz, 1H), 4.43 (dd, J=1.6, 6.1 Hz, 1H).

A 1,2-dichloroethane solution (12 mL) of diethyl zinc (11.58 mL 1M hexane solution) was cooled to -5°C in a nitrogen atmosphere, a 1,2-dichloroethane solution (5 mL) of trichloroacetic acid (1.89 g) was gradually added in the form of drops, and the contents were stirred for 20 minutes. Diiodomethane (0.93 mL) was also added in the form of drops and stirred for 10 minutes, and a 1,2-dichloroethane solution (5 mL) of the above vinyl ether intermediate (1.31 g) was added in the form of drops. The solution was then gradually returned to room temperature over a period of 2 hours and stirred over night. Then, 2 N hydrochloric acid (20 mL) was added to the reaction solution, the 1,2-dichloroethane was distilled off at reduced pressure, and the material was then diluted with diethyl ether (200 mL). The organic layer was washed with 1N hydrochloric acid, 2.5 N sodium hydroxide aqueous solution and saturated sodium chloride aqueous solution, and dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated at reduced pressure, and the resulting residue was separated and purified by column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 100/1 to 20/1), giving a benzyl ether (0.74 g) of 3-cyclopropoxyphenol. 10% palladium-carbon catalyst (50% wet) (0.36 g) was added to a tetrahydrofuran (20 mL) and ethanol (20 mL) solution of the resulting

benzyl ether (0.74 g), and the contents were stirred for 5 hours at room temperature in a hydrogen atmosphere. The reaction solution was dried over anhydrous sodium sulfate and filtered with celite, and the filtrate was concentrated at reduced pressure, giving the titled 3-cyclopropoxyphenol (0.51 g).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.12 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.65–6.56 (m, 2H), 6.45–6.41 (m, 1H), 5.33 (br, 1H), 3.71–3.66 (m, 1H), 0.76–0.73 (m, 4H).

### Test Examples

#### Test Example 1

##### Assay of in vitro DPP-IV inhibitory action

Human serum or bovine plasma containing the DPP-IV enzyme was diluted with assay buffer (25 mM Tris-HCl, 140 mM NaCl, 10 mM KCl, pH 7.9) for use in tests (bovine plasma: final 5-fold dilution; human serum: final 10-fold dilution). Test compound solutions of varying concentration were added prior to incubation at room temperature, followed by the addition of substrate (Glycyl-L-Proline 4-Methyl-Coumaryl-7-Amide, Peptide Laboratories) to a final concentration of 100 μM, and a reaction was brought about at room temperature. Acetic acid was added to a final concentration of 12.5% to stop the reaction, and the fluorescent intensity was determined using a fluorescent plate reader at an excitation wavelength of 360 nm and a measurement wavelength of 460 nm. The compound concentration resulting in 50% inhibition was calculated as the IC<sub>50</sub> value from the enzyme inhibitory activity at the time the test compounds of varying concentration were added. The mean results of the second through seventh tests are given in Table 1.

(Table 1)

Test Compounds	DPP IV inhibitory activity $IC_{50}$ (nM)	
	Bovine	Human
Example 3	8	—
Example 16	14	8
Example 25	16	—
Example 28	1	3
Example 29	5	—
Example 64	13	7
Example 61	27	10
Example 68	56	17
Example 73	40	21
Example 74	89	67
Example 52	17	9
Example 49	14	6
Example 53	21	8
Example 76	12	6
Example 91	27	10
Example 46	80	54
Example 45	23	7
Example 60	41	18
Example 39	24	15
Example 93	10	8
Example 94	65	22
Example 72	30	24
Example 71	193	104
Example 92	22	9
Example 108	7	2
Example 107	7	2

(: not detected)

**Test Example 2****Assay of DPP-IV inhibitory activity in rat blood**

SD rats were orally dosed with a 0.5% MC suspension of test compounds in doses of 3 mg/kg. 0.5% MC solution alone was given as the control. Blood samples were taken from the caudal vein prior to dosing and 1, 2, 4, 6, and 24 hours after dosing, and the samples were immediately centrifuged to separate the plasma. The resulting plasma was diluted with assay buffer (25 mM Tris-HCl, 140 mM NaCl, 10 mM KCl, pH 7.9) (final 20-fold dilution), substrate (Glycyl-L-Proline 4-Methyl-Coumaryl-7-Amide, Peptide

Laboratories) was added to a final concentration of 100 µM in the same manner as in Test Example 1, and a reaction was brought about at room temperature. Acetic acid was added to a final concentration of 12.5% to stop the reaction, and the fluorescent intensity was determined using a fluorescent plate reader at an excitation wavelength of 360 nm and a measurement wavelength of 460 nm. The proportion of DPP-IV activity in plasma after administration of the test compounds relative to the DPP-IV activity in plasma before administration was calculated to determine the DPP-IV inhibition in plasma. The area under curve (AUC<sub>0-24h</sub>) was also calculated in graphs plotting the DPP-IV inhibition as a comprehensive indicator of the *in vivo* DPP-IV inhibiting activity of the test compounds. The results are given in Table 2.

(Table 2)

Test Compounds	Inhibition (%) at each point in time after administration of test compounds					AUC <sub>0-24h</sub> (% × h)
	1h	2h	4h	6h	24h	
Example 64	24	21	28	23	1	347
Example 67	80	79	75	71	31	1340
Example 68	69	72	74	63	30	1229
Example 73	64	69	69	61	28	1176
Example 72	57	56	61	49	16	902
Example 71	23	28	29	26	11	476

(n=3)

**Test Example 3**Assay of DPP-IV inhibitory activity in mouse blood

C57BL mice on a high fat diet were orally dosed with a 0.5% MC suspension of test compounds in doses of 3 mg/kg. 0.5% MC solution alone was given as the control. Blood samples were taken from the caudal vein prior to dosing and 2, 4, 6, 10, and 24 hours after dosing, and the samples were immediately centrifuged to separate the plasma. The resulting plasma was diluted with assay buffer (25 mM Tris-HCl, 140 mM NaCl, 10 mM KCl, pH 7.9) (final 20-fold dilution), substrate (Glycyl-L-Proline 4-Methyl-Coumaryl-7-Amide, Peptide Laboratories) was added to a final concentration of 100 µM in the same manner as in Test Example 1, and a reaction was brought about at room temperature. Acetic acid was added to a final concentration of 12.5% to stop the reaction, and the fluorescent intensity was determined using a fluorescent plate reader at an excitation wavelength of 360 nm and a measurement wavelength of 460 nm. The proportion of DPP-IV activity in plasma after administration of the test compounds relative to the DPP-IV activity in plasma before administration was calculated to determine the DPP-IV

inhibition in plasma. The area under curve (AUC(0-24h)) was also calculated in graphs plotting the DPP-IV inhibition as a comprehensive indicator of the *in vivo* DPP-IV inhibiting activity of the test compounds. The results are given in Table 3.

(Table 3)

Test Compounds	Inhibition (%) at each point in time (h) after administration of test compounds				AUC <sub>0-24h</sub> (% × h)
	2h	4h	6h	24h	
Example 64	17	17	22	47	1597
Example 39	37	60	79	87	533
Example 93	60	73	79	88	451
Example 94	43	69	76	86	543

(n=2 to 4)

Test Example 4Concentration of test compound in serum during oral administration to rats (compound of Example 49)

After the administration of the compound of Example 49, serum was treated by liquid-liquid extraction. That is, SD rats (males, 7-weeks old) were orally dosed with a 0.5% MC suspension of the compound of Example 49 in doses of 10 mg/kg (5 mL/kg). The concentration of the compound of Example 49 in serum was determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). That is, 100 µL internal reference (0.5 µg/mL) was added to 0.1 mL rat serum and stirred for about 10 seconds by a mixer. To this were added 1 mL standard buffer (pH 6.86, Wako Pure Chemicals) and 3 mL ethyl acetate, and the mixtures were then vertically shaken for 10 minutes and extracted, and were then centrifuged (3,000 rpm, room temperature, 10 min). The organic layer was separated and evaporated to dryness at 40°C under a nitrogen stream, methanol 0.1 mL and water 0.1 mL were added to the resulting residue, the mixture was stirred for about 10 seconds by a mixer, and the 2 µL of the resulting solution was measured by LC/MS/MS.

For the LC, the column was a Cadenza CD-C18 (50 mm long, 4.6 mm in diameter, 3 µm particle diameter). The eluant was a 10 mM ammonium acetate aqueous solution/methanol (2:8) mixture, and the flow rate was 0.2 mL/min. A TSQ7000 LC/MS/MS System (ThermoFinnigan) was used for the MS, ESI ionization was employed, positive ions were used in measurement mode, and monitoring was done by SRM (Selective Reaction Monitoring). Table 4 gives the mean concentration in serum at each blood sample time point after oral administration.

Concentration of test compound in serum after oral administration to rats (compound of Example 45 or 76)

After the administration of the compound of Example 45 or 76, serum was treated by solid phase extraction. That is, SD rats (males, 7-weeks old) were orally dosed with a 0.5% MC suspension of the compound of Example 45 or 76 in doses of 10 mg/kg (5 mL/kg). 400 µL internal reference (0.05 µg/mL) was added to 0.05 mL rat serum after administration, and the contents were mixed by being inverted. An automated solid phase extractor was employed in the solid phase extraction and concentration of 100 µL of the solution, which was introduced into the MS/MS apparatus for measurement.

The automated solid phase extractor was a Prospekt-2 (Spark), and the solid phase cartridge was an ODS cartridge. For the LC, the analysis column was a Mightysil RP-18 GP (50 mm long, 2.1 mm in diameter, 3 µm particle diameter), and the gradient method was employed for elution using a mixture of 10 mM ammonium acetate aqueous solution/methanol. An API4000 LC/MS/MS System (Applied Biosystem) was used for the MS, ESI ionization was employed, positive ions were used in measurement mode, and monitoring was done by MRM (Multiple Reaction Monitoring). Table 4 gives the mean concentration in serum at each blood sample time point after oral administration.

(Table 4) Concentration of test compound in serum after oral administration to rats

Test Compound	Concentration of drug in plasma: units (ng/mL)						
	15 min	30 min	1 hour	2 hours	4 hours	6 hours	24 hours
Example 49	ND	ND	ND	ND	12.7	41.2	ND
Example 45	10.5	30.9	37.4	55.3	149.0	264.0	88.3
Example 76	17.2	69.9	99.9	123.0	208.0	224.0	32.9

ND: under detection limit (10 ng/mL)

Test Example 5

Concentration of test compound in serum after intravenous administration to rats (compound of Example 49)

An aqueous solution (normal saline/0.1 N aqueous hydrochloric acid = 9/1) of the compound of Example 49 was given by intravenous administration in a dose of 1 mg/kg (5 mL/kg) to the caudal vein of SD rats (males, 7-weeks old). The concentration of the compound of Example 49 was then determined in the same manner as for the compound

of Example 49 in Test Example 4. Table 5 gives the mean concentration in serum at each blood sampling time point after intravenous administration.

Concentration of test compound in serum after intravenous administration to rats (compound of Example 49 or 76)

An aqueous solution (50% polyethylene glycol/0.1 N aqueous hydrochloric acid = 9/1) of the compound of Example 45 or an aqueous solution (12% polyethylene glycol) of the compound of Example 76 was given by intravenous administration in a dose of 1 mg/kg (5 mL/kg) to the caudal vein of SD rats (males, 7-weeks old). The concentration of the compound of Example 45 or 76 was then determined in the same manner as for the compound of Example 45 or 76 in Test Example 4. Table 5 gives the mean concentration in serum at each blood sampling time point after intravenous administration.

(Table 5) Concentration of test compound in serum after intravenous administration to rats

Test Compound	Concentration of drug in plasma: units (ng/mL)							
	5 min	15 min	30 min	1 hour	2 hours	4 hours	6 hours	24 hours
Example 49	98.5	66.8	45.7	37.7	24.2	16.7	9.79	ND
Example 45	41.2	27.1	27.0	28.0	36.7	29.9	32.3	9.85
Example 76	59.2	39.9	30.5	36.5	32.3	23.9	29.7	2.96

ND: under detection limit (10 ng/mL)

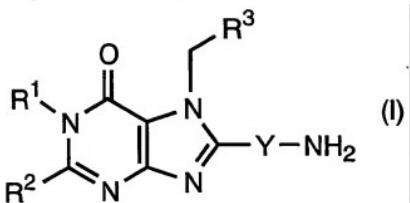
### Industrial Applicability

The present invention can provide compounds that have DPP-IV inhibitory activity and that are safer and less toxic, etc.

The compounds of the present invention are useful for controlling prediabetic postprandial hyperglycemia, treating non-insulin-dependent diabetes, treating autoimmune diseases such as arthritis and rheumatoid arthritis, treating intestinal mucosal diseases, stimulating growth, controlling rejection of organ transplants and grafts, treating obesity, treating eating disorders, treating HIV infection, controlling metastasis, treating prostatic hypertrophy, treating pericementitis, and treating osteoporosis.

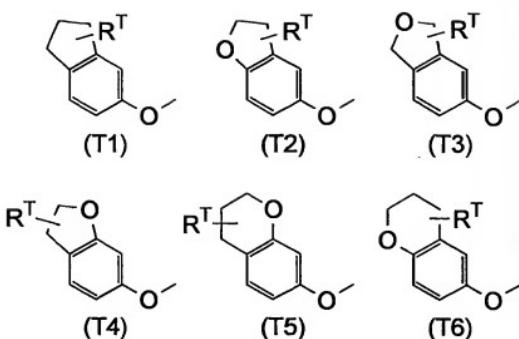
CLAIMS

1. Compounds represented by Formula (I), prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof.



[Where R<sup>1</sup> is a hydrogen atom, an optionally substituted alkyl group, an optionally substituted cycloalkyl group, an optionally substituted aryl group, or an optionally substituted heteroaryl group;

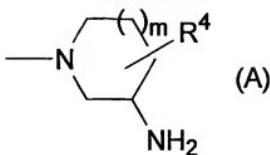
R<sup>2</sup> is a hydrogen atom, a halogen atom, a cyano group, a formyl group, an optionally substituted alkyl group, an optionally substituted cycloalkyl group, an optionally substituted cycloalkyloxy group, an optionally substituted alkenyl group, an optionally substituted amino group, an optionally substituted carbamoyl group, a carboxyl group, an optionally substituted alkoxy group, an optionally substituted alkoxy carbonyl group, an optionally substituted aryl group, an optionally substituted aryloxy group, an optionally substituted aryloxycarbonyl group, an optionally substituted aralkyl group, an optionally substituted aralkyloxy group, an optionally substituted aroyl group, an optionally substituted arylthio group, an optionally substituted arylsulfinyl group, an optionally substituted arylsulfonyl group, an optionally substituted alkylthio group, an optionally substituted alkylsulfinyl group, an optionally substituted alkylsulfonyl group, an optionally substituted heteroaryl group, an optionally substituted heteroarylkyl group, an optionally substituted heteroarylcarbonyl group, an optionally substituted heteroaryloxy group, an optionally substituted alkylcarbonyl group, or an optionally substituted nitrogen-bearing saturated heterocyclic group, or a group represented by (T1) through (T6) below:



(where  $R^T$  may be absent or present in a number of 1 or more, each independently a halogen atom, a hydroxyl group, an oxo group, an optionally substituted alkoxy group, an optionally substituted alkyl group, a carboxy group, an optionally substituted alkoxy carbonyl group, a saturated heterocyclic group, an oxycarbonyl group, or an optionally substituted carbamoyl group, or two  $R^T$  groups together may represent methylene, ethylene, trimethylene, tetramethylene, or butenylene, and may be bonded to 1 or 2 ring-forming carbon atoms to form a new ring);

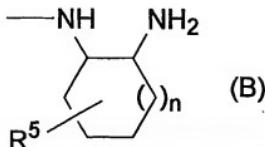
$R^3$  is a hydrogen atom, an optionally substituted alkyl group, an optionally substituted cycloalkyl group, an optionally substituted aryl group, an optionally substituted vinyl group, an optionally substituted nitrogen-bearing saturated heterocyclic group, or an optionally substituted heteroaryl group; and

$-Y-NH_2$  is a group represented by the following Formula (A) or a group represented by the following Formula (B).



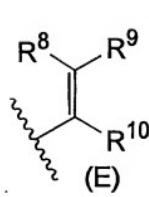
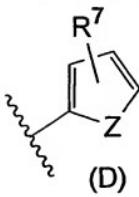
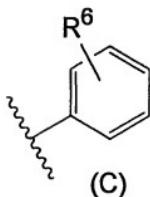
(where  $m$  is 0, 1 or 2, and  $R^4$  may be absent or present in a number of 1 or 2, each independently a halogen atom, a hydroxyl group, an oxo group, an optionally substituted alkoxy group, an optionally substituted alkyl group, an optionally substituted aryl group,

an optionally substituted aralkyl group, an optionally substituted amino group, a carboxyl group, an optionally substituted alkoxy carbonyl group, or an optionally substituted carbamoyl group, or two R<sup>4</sup> groups together may represent methylene or ethylene, and may be bonded to two ring-forming carbon atoms to form a new ring),



(where n is 0, 1 or 2, and R<sup>5</sup> may be absent or present in a number of 1 or 2, each independently a halogen atom, a hydroxyl group, an oxo group, an optionally substituted alkoxy group, an optionally substituted alkyl group, an optionally substituted aryl group, an optionally substituted aralkyl group, an optionally substituted amino group, a carboxyl group, an optionally substituted alkoxy carbonyl group, or an optionally substituted carbamoyl group, or two R<sup>5</sup> groups together may represent methylene or ethylene, and may be bonded to two ring-forming carbon atoms to form a new ring).]

2. Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to Claim 1, wherein -Y-NH<sub>2</sub> is a group represented by Formula (A), and m is 1 or 2, or -Y-NH<sub>2</sub> is a group represented by Formula (B), and n is 1 or 2.
3. Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to Claim 1 or 2, wherein R<sup>3</sup> is any of the groups of Formulas (C), (D), or (E) below.



(where Z is an oxygen atom, -S(O)p-, or -N(R<sup>11</sup>)-,

R<sup>6</sup> may be absent or present in a number of 1 or 2, each independently a halogen atom, a hydroxyl group, a formyl group, a carboxy group, a cyano group, an alkylthio group, an alkylsulfinyl group, an alkylsulfonyl group, an alkyl group, a haloalkyl group, a cycloalkyl group, an alkoxy group, a haloalkoxy group, an optionally substituted amino group, an optionally substituted carbamoyl group, an alkoxy carbonyl group, an optionally substituted alkylcarbonyl group, a cycloalkylcarbonyl group, an optionally substituted aryl group, or an optionally substituted heteroaryl group, or two R<sup>6</sup> groups together may represent a C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkylenedioxy group,

R<sup>7</sup> may be absent or present in a number of 1 or 2, each independently a halogen atom, a cyano group, an alkyl group, a haloalkyl group, a cycloalkyl group, an alkoxy group, or a haloalkoxy group,

R<sup>8</sup> is methyl, ethyl, a chlorine atom, or a bromine atom,

R<sup>9</sup> is a hydrogen atom, methyl, ethyl, a chlorine atom, or a bromine atom,

R<sup>10</sup> is a hydrogen atom, methyl, or ethyl,

p is 0, 1 or 2, and

R<sup>11</sup> is a hydrogen atom or an alkyl group.)

4. Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to Claim 3, wherein R<sup>3</sup> is Formula (C) or Formula (E).

5. Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to Claim 4, wherein R<sup>3</sup> is Formula (C), and R<sup>6</sup> may be absent or present in a number of 1 or 2, each independently a halogen atom, a cyano group, an alkylthio group, an alkylsulfonyl group, a C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkylenedioxy group, an alkyl group, a haloalkyl group, a cycloalkyl group, an alkoxy group, a haloalkoxy group, an alkoxy carbonyl group, an alkylcarbonyl group, a haloalkylcarbonyl group, or a cycloalkylcarbonyl group.

6. Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to Claim 4, wherein R<sup>3</sup> is Formula (C), and R<sup>6</sup> is one halogen atom.

7. Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to Claim 4, wherein R<sup>3</sup> is 2-chlorophenyl, 2-chloro-5-fluorophenyl, 2-methyl-5-

fluorophenyl, 2-methoxy-5-fluorophenyl, or 2-cyano-5-fluorophenyl.

8. Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 7, wherein R<sup>1</sup> is a hydrogen atom, a C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> optionally substituted alkyl group, or an optionally substituted aryl group, and the substituents for the optionally substituted alkyl groups are selected from a fluorine atom, optionally substituted aroyl groups, a carboxyl group, optionally substituted alkoxy carbonyl groups, optionally substituted aryl groups, and optionally substituted aryloxy groups.

9. Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 7, wherein R<sup>1</sup> is a group represented by the formula -Ra-Rb-Rc. Where,

Ra is an alkylene chain,

Rb is a single bond or a carbonyl group, and

Rc is an optionally substituted alkyl group, an optionally substituted alkoxy group, an optionally substituted aryl group, or an optionally substituted aryloxy group.

10. Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 7, wherein R<sup>1</sup> is a hydrogen atom, methyl, or ethyl.

11. Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 7, wherein R<sup>1</sup> is methyl.

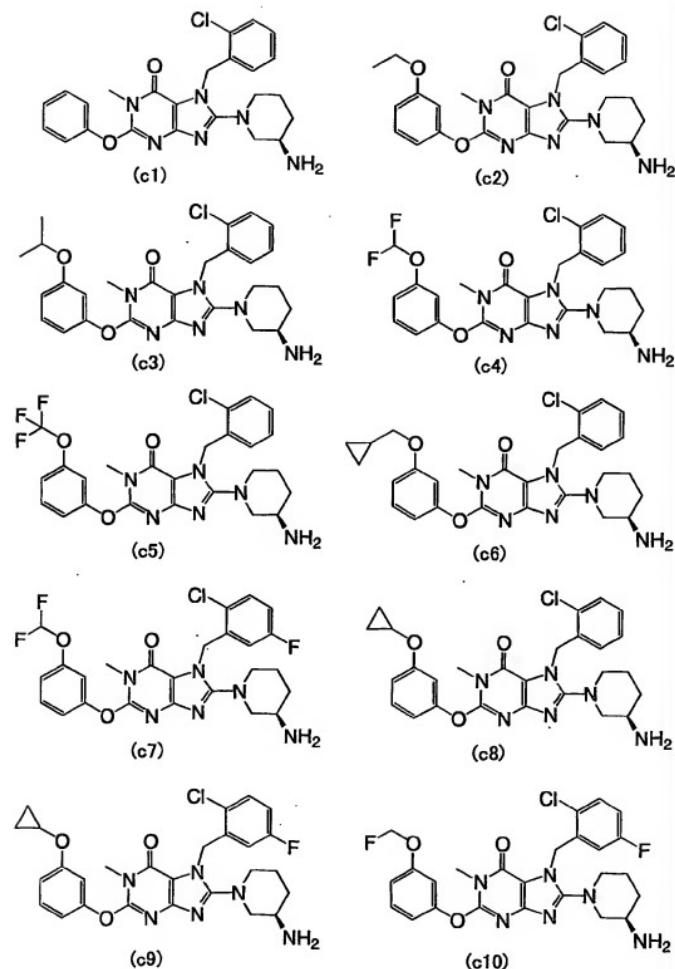
12. Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 11, wherein R<sup>2</sup> is a hydrogen atom, a cyano group, an optionally substituted alkyl, a carboxy group, an optionally substituted alkoxy group, an optionally substituted alkoxy carbonyl group, an optionally substituted aryl group, an optionally substituted aryloxy group, and optionally substituted aryloxycarbonyl group, an optionally substituted aralkyl group, an optionally substituted aralkyloxy group, an optionally substituted aroyl group, or an optionally substituted alkylcarbonyl group.

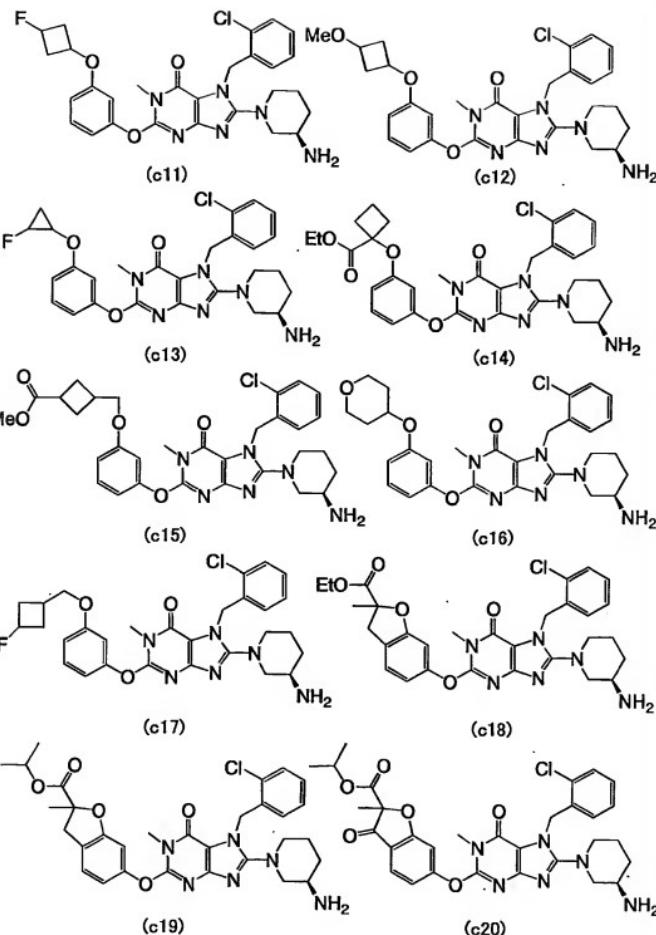
13. Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 11, wherein R<sup>2</sup> is a cyano group, an optionally substituted alkoxy carbonyl group, or an optionally substituted aryloxy group.

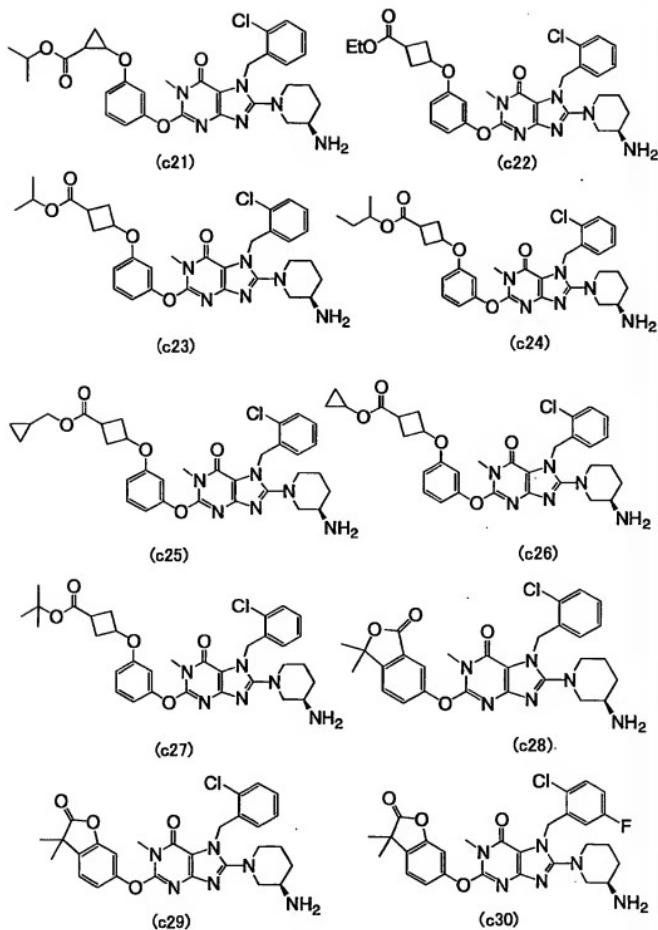
14. Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according

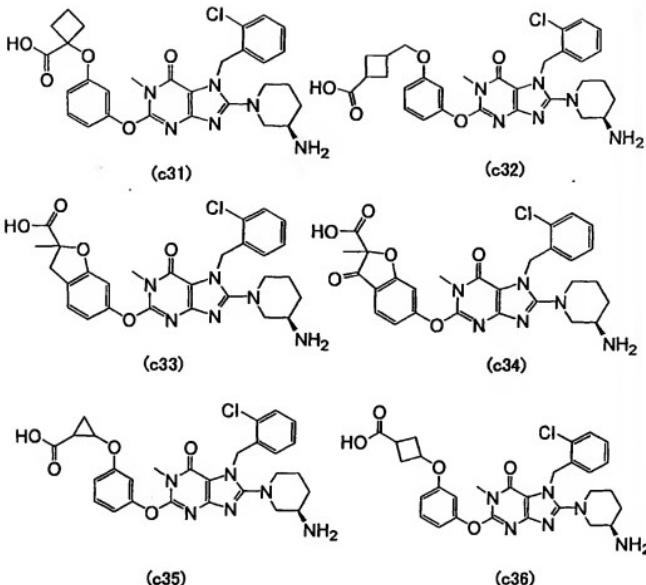
to Claim 13, wherein R<sup>2</sup> is a substituted aryloxy group.

15. Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 11, wherein R<sup>2</sup> is a substituted heteroaryloxy group.
16. Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 11, wherein R<sup>2</sup> is a group represented by (T1) through (T6).
17. Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 11, wherein R<sup>2</sup> is a group represented by the formula —O-Tx-O-Ty (where O is an oxygen atom, Tx is a phenylene group, a pyridinediy group, a pyrimidinediy group, or a thiophenediy group, and Ty is an optionally substituted alkyl group, an optionally substituted alkenyl group, an optionally substituted cycloalkyl group, an optionally substituted cycloalkylalkyl group, or an optionally substituted saturated heterocyclic group).
18. Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to Claim 17, wherein Tx is a phenylene group.
19. Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to Claim 18, wherein Tx is m-phenylene.
20. Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to Claim 19, wherein Ty is a substituted alkyl group, a substituted cycloalkyl group, or an optionally substituted cycloalkylalkyl group.
21. Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to Claim 20, wherein the substituents for groups represented by Ty are halogen atoms, carboxy groups, or alkoxy carbonyl groups.
22. Compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to Claim 1, wherein compounds represented by Formula (I) the following Formulas (c1) through (c36):









23. Pharmaceuticals comprising as an active ingredient a compound, prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt thereof according to any of Claims 1 through 22.
  24. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors comprising as an active ingredient a compound, prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt thereof according to any of Claims 1 through 22.
  25. Therapeutic agents for diabetes comprising as an active ingredient a compound, prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt thereof according to any of Claims 1 through 22.
  26. Uses of compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 22 to produce dipeptidyl peptidase-IV inhibitors.
  27. Uses of compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof

according to any of Claims 1 through 22 to produce therapeutic agents for diabetes.

28. Methods for treating diabetes, comprising the administration of effective amounts of compounds, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 22 to patients requiring treatment.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006104

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
Int.C1' C07D, 473/30, 473/18, 473/06, 473/04, 473/22, A61K31/52, 31/5377, A61P43/00, 29/00, 19/02, 37/06, 1/00, 3/04, 31/18, 35/04, 13/08, 19/10 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.C1' C07D, 473/30, 473/18, 473/06, 473/04, 473/22, A61K31/52, 31/5377, A61P43/00, 29/00, 19/02, 37/06, 1/00, 3/04, 31/18, 35/04, 13/08, 19/10		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN), CAPUS (STN), CAOLD (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 04/018469 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G.M.B.H. & CO.K.G.), 04 March, 2004 (04.03.04), Full text & DE 10236477 A1 & US 2004/122228 A1	1-27
P,X	WO 03/104229 A1 (Eisai Co., Ltd.), 18 December, 2003 (18.12.03), Full text & US 2004/116328 A1	1-27
A	WO 03/024965 A2 (NOVO NORDISK A/S), 27 March, 2003 (27.03.03), & US 2003/199528 A1	1-27
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		
<p>Date of the actual completion of the international search 30 June, 2004 (30.06.04)</p> <p>Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office</p> <p>Faximile No.</p>		<p>Date of mailing of the international search report 20 July, 2004 (20.07.04)</p> <p>Authorized officer</p> <p>Telephone No.</p>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006104

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/004496 A1 (NOVO NORDISK A/S), 16 January, 2003 (16.01.03), & EP 1404675 A1 & OS 2003/105077 A1	1-27

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP2004/006104

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 28  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 28 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野 (国際特許分類 (IPC)) Int. C17 C07D, 473/30, 473/18, 473/06, 473/04, 473/22, A61K31/52, 31/5377, A61F43/00, 29/00, 19/02, 37/06, 1/00, 3/04, 31/18, 35/04, 13/08, 19/10		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. C17 C07D, 473/30, 473/18, 473/06, 473/04, 473/22, A61K31/52, 31/5377, A61F43/00, 29/00, 19/02, 37/06, 1/00, 3/04, 31/18, 35/04, 13/08, 19/10		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	WO 04/018469 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G.M.B.H & CO.K.G.) 2004.03.04 全文参照 & DE 10238477 A1 & US 2004/122228 A1	1 - 2 7
P X	WO 03/104229 A1 (エーザイ株式会社) 2003.12.18 全文参照 & US 2004/116328 A1	1 - 2 7
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」国際出願日前の出願または既存であるが、国際出願以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主要に既発を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」口頭による開示、表示、展示等に旨及ぶる文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張となる出願</p> <p>「T」国際出願又は優先権日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の確実のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」同一パテントファミリー文献</p>		
国際調査を完了した日 30. 06. 2004	国際調査報告の発送日 20. 7. 2004	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 中木 亜希 電話番号 03-3581-1101 内線 3492 4 P 9282	

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/006104

C(続き) 引用文献の カテゴリー*	関連すると認められる文献	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 03/024965 A2 (NOVO NORDISK A/S) 2003. 03. 27 & US 2003/199528 A1	1-27
A	WO 03/004496 A1 (NOVO NORDISK A/S) 2003. 01. 16 & EP 1404675 A1 & US 2003/105077 A1	1-27

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/006104

## 第II種 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見(第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 28 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 28 は、治療による人体の処置方法に関するものである。
  
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
  
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III種 発明の単一性が欠如しているときの意見(第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
  
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。